

VOTO Nº 95/2022/SEI/DIRE4/ANVISA**ITEM 3.5.1.1 ROP 12/2022**

Processo nº 25351.254894/2008-62

Recorrente: EMS S.A.

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Expediente do recurso em 2ª instância: nº 4081612/21-8

Recurso Administrativo. Indeferimento de petição pós-registro, referente ao medicamento similar Destadin (desloratadina 5mg, comprimido revestido). Assunto 1021: Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise, nos termos da Instrução Normativa nº 11, de 6 de outubro de 2009.

Coordenação Julgadora: CRES1/GGREC

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

RELATÓRIO

1. O voto em questão se refere ao item 3.5.1.1 da pauta da Reunião Ordinária Pública (ROP) nº 12/2022, sobre o recurso administrativo em 2ª instância interposto pela EMS S.A., em razão da manutenção do indeferimento da petição para Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise (Assunto 1021), relacionada ao medicamento similar Destadin (desloratadina 5mg, comprimido revestido).

2. O medicamento similar Destadin (desloratadina 5mg, comprimido revestido) foi registrado em 15/06/2009 sob [nº 102350962](#), sendo fabricado em Hortolândia – SP. Tendo em vista a intenção de fabricá-lo também na planta localizada em Manaus – AM, a detentora do registro do produto peticionou em 26/12/2016 a “Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise”, Assunto 1021, sob expediente Datavisa nº 2669059/16-8, nos termos da [Instrução Normativa nº 11, de 6 de outubro de 2009](#).

3. Em 1º/3/2017 foi publicada a decisão de indeferimento da petição conforme [Resolução Específica \(RE\) nº 489, de 23 de fevereiro de 2017](#), tendo a área técnica enviado o Ofício Datavisa nº 0251379170, contendo os motivos de indeferimento, para o qual

foi confirmada a leitura pela recorrente no mesmo dia.

4. A interessada interpôs o recurso administrativo em 9/03/2017, conforme expediente Datavisa nº 0383138/17-3.
5. Em 14/3/2017, a área técnica responsável pela análise da petição emitiu Despacho de Não Retratação, no qual se manifestou pela não reconsideração da decisão.
6. Após avaliação das informações, a Primeira Coordenação de Recursos Especializada da Gerência-Geral de Recursos (CRES1/GGREG) emitiu o Voto nº 220/2021 - CRES1/GGREG/GADIP/ANVISA, que subsidiou a deliberação, durante a 32ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 15/09/2021, na qual foi decidido, por unanimidade, por CONHECER do recurso administrativo interposto sob o expediente nº 0383138/17-3 e NEGAR-LHE PROVIMENTO.
7. A decisão foi publicada no Aresto nº 1.456 no Diário Oficial da União (DOU) de 16/9/2021.
8. A Coordenação Processante (CPROC) enviou à recorrente os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso em 17/9/2021 por meio do Ofício Eletrônico Datavisa nº 3666163215, acessado pela interessada no mesmo dia.
9. Em 15/10/2021, a recorrente interpôs recurso contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo protocolado sob expediente Datavisa nº 4081612/21-8.
10. É o relatório.

ANÁLISE

11. Constatado o atendimento aos pressupostos para admissibilidade do recurso em 2ª instância, nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019, passemos à análise do mérito.

12. O motivo que levou ao indeferimento da petição de inclusão de local de fabricação foi a constatação de que foram realizadas alterações no produto sem que essas tivessem sido previamente informadas à Anvisa, o que contraria o disposto no art. 4º da Instrução Normativa - IN nº 11/2009 acerca das condições para protocolo de Inclusão do local de fabricação com prazo de análise:

Art. 4º Nos casos em que a alteração ou inclusão de local de fabricação para medicamentos de liberação convencional ou medicamentos de liberação modificada não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, caso não haja manifestação contrária da Anvisa, poderá implementar a referida alteração ou inclusão 60 (sessenta) dias após a data de protocolização da petição.

Parágrafo único. Dentro do prazo de análise 60 (sessenta) dias, não caberá exigência, e sim, a aprovação ou reprovação da petição.

13. Em apertada síntese, as mudanças realizadas no produto se referiam a:

- a) alteração do excipiente de formulação;
- b) alterações no processo de produção; e
- c) alteração do tamanho do lote do produto.

14. Observa-se que os motivos descritos nos itens a) e c) foram reconsiderados pela CRES1/GGREG por ocasião da análise do mérito do recurso em 1ª instância, razão pela qual

no presente voto será discutido apenas o item "b) alterações no processo de produção", que permanece como único motivador para manutenção do indeferimento da petição.

15. Inicialmente, é preciso contextualizar que a petição foi protocolada nos termos da IN nº 11/2009, revogada pela RDC nº 73, de 7 de abril de 2016. A IN estabelecia procedimentos para protocolização do Histórico de Mudanças do Produto (HMP) e definia o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na [RDC nº 48 de 6 de outubro de 2009](#).

16. Segundo o comunicado de indeferimento da petição pós-registro emitido à empresa (Ofício Datavisa de expediente nº 0251379170), ao analisar as informações apresentadas na petição inicial, a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-registro de Medicamentos Sintéticos (Gepre/GGMED), unidade organizacional responsável à época pela avaliação do pedido, foi constatado que:

Houve alterações nas etapas 1,2,3 e 4 (manipulação) descritas no processo, no que se refere a abertura da malha: para 1, 2 e 4, é 35 mm e será incluído 40 mesh; para 3, é 28 mm, acompanhada de rotação a 12 rpm e será incluído 1,00 mm, acompanhada de rotação a 200 rpm. Tais mudanças resultam em uma alteração moderada, conforme Resolução RDC nº. 48, de 06/10/2009. Estas mudanças não estão no quadro comparativo enviado pela empresa e foram verificadas entre a ordem de produção enviada no registro e a ordem de produção enviada na petição em tela, de forma que há inconsistência entre as informações enviadas pela empresa em seu quadro comparativo (condição aprovada) e condição registrada nesta Agência. Tal alteração torna o pleito em desacordo com o art. 4º da IN 11/2009.

17. Assim, não havendo previsão para o envio de exigências técnicas, conforme estabelecido no parágrafo único do art. 4º da IN nº 11/2009, foi comunicado o indeferimento do pedido.

18. No recurso em primeira instância (expediente Datavisa nº 0383138/17-3, anexo 9), a empresa encaminhou cópia de ordem de produção dos lotes S240085, S240086 fabricados em 01/09/2009, além do lote S243760, fabricado em 17/09/2009, a fim de demonstrar que as alterações de produção questionadas já estavam implementadas em setembro de 2009, ainda na vigência da [RDC nº 893, de 29 de maio de 2003](#). Também encaminhou cópia do modelo mestre (ou Master) de Ordem de Produção – Etapa de Manipulação, Revisão: agosto/2009, que trazia em sua descrição as etapas fabris tais como apresentadas na petição em tela.

19. A empresa também defendeu que, na ocasião em que foi realizada a alteração das malhas na etapa de produção, foi avaliado que tal mudança não representaria qualquer impacto para o produto, uma vez que visava apenas à desaglomeração, não alterando o tamanho das partículas dos insumos requeridos nesta etapa (fls. 76- 77 do recurso).

20. Nesse sentido, apresentou tabela contendo descrição das matérias-primas empregadas, acompanhadas das respectivas DCB (Denominação Comum Brasileira) e de suas especificações granulométricas, que seriam requeridas para esta etapa de manipulação.

21. A empresa afirmou que os dados de fabricação evidenciavam que a etapa de desaglomeração foi mantida no processo produtivo desde o registro do medicamento.

22. Ressaltou que o conceito de alteração moderada de processo foi introduzido pela [RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009](#), publicada em 07/10/2009 e revogada pela RDC nº 73, de 7 de abril de 2016.

23. Não obstante, a área técnica emitiu Despacho de não retratação à decisão em 14/03/2017, sustentando que a decisão estava baseada no art. 4º da IN nº 11/2009.

24. Já em fase recursal, a CRES1/GGREG avaliou que a recorrente não demonstrou em que momento procedeu essas modificações, as quais são caracterizadas como alteração moderada do processo de produção sendo, por conseguinte, imprescindível anuência da Anvisa para implementá-las, conforme art. 45 da RDC nº 48/2009. Complementou as argumentações ressaltando que, à época do protocolo da petição, estava vigente a IN nº 11/2009, que condicionava a Inclusão do local de fabricação com prazo de análise à ausência de alteração de processo produtivo ou resultar na alteração menor de processo produtivo.

25. As argumentações recursais apresentadas pela requerente foram replicadas em 2ª instância (expediente nº 4081612/21-8), sendo acrescentado que o fármaco possui classificação biofarmacêutica Classe I, aliado ao seu desempenho muito rápido em perfil de dissolução, tornando o esvaziamento gástrico o único fator limitante para sua absorção.

26. A empresa ratificou que as alterações mencionadas foram implementadas à luz da Resolução - RE nº 893/2003 e que, sendo assim, agiu em plena conformidade com a legislação vigente à época da fabricação dos lotes.

27. De fato, pelas ordens de produção apresentadas nas peças recursais, resta evidente que o processo produtivo apresentado pela detentora do produto já era empregado na vigência da Resolução - RE nº 893, de 29 de maio de 2003, visto que esta somente foi revogada em outubro de 2009, com a edição da RDC nº 48/2009, e as referidas ordens datavam de setembro de 2009.

28. Entretanto, é necessário esclarecer que, embora a referida Resolução não trouxesse a definição de alteração moderada, ela também não eximia a empresa de comunicar à Anvisa as modificações empregadas nos medicamentos, independentemente de se tratar de alteração menor. De acordo com o item 1 da norma:

1. Considerações gerais

Esse guia tem por objetivo classificar as alterações e inclusões da etapa de pós-registro de medicamentos e estabelecer a documentação e os ensaios exigidos pela ANVISA.

Cada alteração, inclusão, notificação e cancelamento deve ser apresentada separadamente, acompanhada da documentação pertinente.

Nos casos de alterações e inclusões não previstas neste Guia ou que não satisfaçam a algum dos critérios estabelecidos, fica a critério da ANVISA estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

O item 2.8 trata da Alteração de produção do medicamento, sendo a alínea b) relacionada às mudanças de etapas no processo de produção ou no processo em si.

Nessas situações, a seguinte documentação mínima era exigida:

2.8.1 Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.8.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.8.3 Justificativa técnica referente à solicitação;

2.8.4 Cópia de dossiês completos de produção e controle de qualidade, com inclusão de ordem de produção, processo de produção detalhado e controle em processo, referente a um lote de cada concentração do produto. No caso de medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;

2.8.5 Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

2.8.6 Para suspensões, cremes, pomadas, ungüentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável, a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho de partículas desses lotes;

(...)

2.8.7 Para formas farmacêuticas sólidas, apresentar perfil de dissolução comparativo, quando aplicável;

2.8.9 No caso de terceirização de etapas da produção, deverá ser anexado cópia da notificação do contrato de terceirização à GGIMP/ANVISA;

2.8.10 Novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho de acordo com a legislação vigente.

29. Pela argumentação apresentada pela área técnica para indeferimento da petição, resta claro que a detentora do registro não comunicou as alterações no processo de fabricação do produto em relação ao declarado no dossiê para registro do medicamento, publicado em 15/06/2009, portanto, pouco antes das ordens de produção apresentadas no recurso, datadas de setembro/2009.

30. Desse modo, observo que o indeferimento do pedido se apresentou em conformidade com o disposto na IN nº 11/2009, visto que em relação às informações disponíveis no registro do medicamento Destadin (desloratadina 5mg), restaram claras as mudanças em seu processo produtivo.

31. Por oportuno, informo que em consulta realizada à Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), foi informado que a empresa protocolizou as alterações pós registro a seguir, a fim de adequar as informações do registro do produto:

Expediente	Data de protocolo	Assunto	Situação
4626095/20-1	29/12/2020	11021 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	Aguardando análise de petição vinculada
4626178/20-8	29/12/2020	11871 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudanças maiores de métodos analíticos	Aguardando análise de petição vinculada
4626100/20-1	29/12/2020	11060 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão maior de tamanho de lote do medicamento	Aguardando análise de petição vinculada
4626092/20-7	29/12/2020	10994 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	Aguardando análise de petição vinculada

VOTO

32. Diante do exposto, VOTO por CONHECER e NEGAR provimento ao recurso em comento, protocolado sob expediente nº 4081612/21-8, que trata do indeferimento do pedido de Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise (Assunto 1021) para o medicamento similar Destadin (desloratadina 5mg, comprimido revestido), peticionado por meio do expediente nº 2669059/16-8.

33. Este é o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada, em Circuito Deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 07/07/2022, às 14:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1957755** e o código CRC **65F2CA7A**.

Referência: Processo nº 25351.910230/2022-43

SEI nº 1957755