

VOTO Nº 98/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 02/2024, ITEM DE PAUTA 3.1.1.1

Processo Datavisa nº: 25351.241859/2004-50
Expediente nº: 3518687/21-2
Empresa: ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
CNPJ: 05.254.971/0001-81
Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

A utilização de padrão de trabalho, sem a devida caracterização, compromete a aceitação dos estudos de estabilidade apresentados no processo de registro de medicamento, uma vez que não há confiabilidade nos resultados apresentados. Metodologia de controle de qualidade utilizada no estudo de estabilidade em desconformidade com a Resolução - RE nº 899 de 29 de maio de 2003.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso administrativo interposto sob o expediente nº 3518687/21-2, pela empresa em epígrafe em desfavor da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 27ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 04 de agosto de 2021, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 148/2021 – CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

2. Em 16/12/2009, foi solicitado pedido de Renovação de Registro de Medicamento Genérico cloridrato de fluoxetina (cápsula gelatinosa), sob o processo nº 25351.241859/2004-50, expediente nº 914873/09-6.

3. Em 07/11/2011, a área técnica emitiu notificação de exigência nº 236957/11, acessada pela empresa no mesmo dia.
4. Em 30/11/2011, a recorrente solicitou prorrogação de prazo para cumprimento de exigência, o que foi concedido pela Coordenação de Pós-registro, por meio do Ofício nº 398780119, pelo prazo de 60 dias.
5. Após análise do cumprimento de exigência, expediente nº 0093847/12-5, a área técnica publicou o indeferimento da renovação de registro do medicamento genérico cloridrato de fluoxetina, DOU nº 87 de 07/05/2012, Resolução - RE nº 1.960, de 03/05/2012.
6. Em 07/05/2012, a recorrente tomou conhecimento dos motivos do indeferimento da renovação do registro por meio do Ofício nº 0288454122.
7. Em 17/05/2012, a empresa interpôs Recurso Administrativo contra a decisão de indeferimento da renovação do registro do medicamento, sob o expediente nº 0412075/12-2.
8. Em 29/05/2012 a Gerência de Tecnologia Farmacêutica emitiu Despacho de Não Retratação no qual se manifesta pela não reconsideração da decisão proferida.
9. Em 29/07/2021 a Coordenação de Recursos Especializada - CRES1 recebeu a recorrente em parlatório Audiência nº 44430.
10. Em 04/08/2021, na 27ª Sessão de Julgamento Ordinária, foi decidido, por unanimidade, acatar a conclusão do Voto nº 148/2021/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, que negou provimento ao recurso.
11. Em 05/08/2021, foi publicado o Aresto nº 1.447, no DOU nº 147, por meio do qual foi dada publicidade a essa decisão denegatória e enviado o ofício eletrônico nº 3072475219 - CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA contendo os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso, o qual foi lido pela recorrente em 06/08/2021.
12. Em 06/09/2021 a Recorrente protocolou o presente recurso de 2ª instância, sob o nº de expediente 3518687/21-2.

II. ANÁLISE

a. Da admissibilidade do recurso

13. Nos termos do art. 6º da Resolução – RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade, e pressupostos subjetivos de admissibilidade a legitimidade e o interesse jurídico.

14. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a Recorrente tomou conhecimento da decisão em 06/08/2021, por meio do Ofício nº 3072475219 e que protocolou o presente recurso em 06/09/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

15. Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

16. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da Resolução - RDC nº 266/2019, razão pelo qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

b. Da Decisão Recorrida

17. Segue motivação do indeferimento, conforme ofício de indeferimento:

1. Esta Gerência, após efetuar análise técnica, comunica o indeferimento do documento identificado acima.

2. Nesse sentido, e visando um melhor entendimento a respeito, cumpre-nos informar sobre as razões que motivaram o indeferimento do pleito, conforme se segue:

Após emissão de exigência Nº 236957/11 acessada pela empresa em 07/11/2011, a empresa solicitou prorrogação de prazo, concedida via Ofício nº 398780119 por 60 dias. Em 01/02/2012 a empresa protocolou o cumprimento de exigência expediente 0093847/12-5 cumprindo parcialmente os itens solicitados.

Quanto aos itens relativos à validação da metodologia analítica de controle de qualidade do produto acabado realizada pelo fabricante do medicamento e a co-validação

realizada pela importadora, a empresa informou no cumprimento de exigência que adequou sua metodologia de doseamento do ativo, substâncias relacionadas e dissolução à Farmacopéia Britânica.

Foi apresentado o estudo de estabilidade de Longa duração concluído até o tempo 36 meses juntamente com dados brutos, lote MG 2230, iniciado em 30/04/2007 e término em 17/05/2010 conduzido conforme os parâmetros da RE nº 01/2005. A metodologia utilizada no estudo de estabilidade foi a metodologia apresentada no registro do produto, ou seja, o doseamento conforme USP, e metodologia de dissolução e substâncias relacionadas conforme metodologia interna.

No cumprimento de exigência a empresa não cumpriu os itens que solicitavam a validação da metodologia de controle de qualidade utilizada no estudo de estabilidade, conforme a RE 899/2003. Em contrapartida a empresa preferiu adequar sua metodologia para substâncias relacionadas e dissolução à Farmacopéia Britânica. Consta na ATA da reunião ocorrida no parlatório em 30/11/2011 que: “Foi informado para a empresa que se a mesma pretende alterar para método farmacopeico, deve ser apresentar que o método utilizado até o momento deve ser desafiado, por degradação, para sustentar os dados atuais de estabilidade.” o que não ocorreu. A empresa não apresenta nenhum documento referente à validação da metodologia utilizada no estudo de estabilidade para o teste de substâncias relacionadas e dissolução conforme RE 899/2003.

A validação apresentada no momento do registro não está conforme a RE 899/2003, a empresa não utiliza padrão primário, em ambas as validações é utilizado padrão de trabalho e não foi enviado o certificado do fornecedor do padrão, desta forma não se pode aceitar os estudos de estabilidade apresentado uma vez que não há confiabilidade nos resultados quanto a dissolução e substâncias relacionadas.

O processo especificado não atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007 e outros atos complementares.

A empresa descumpriu as seguintes legislações:

Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003

1.3. A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão, adequados à análise.

1.4. Deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados.

Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005

2.1 O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos em tabela abaixo. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros definidos em tabela abaixo.

c. Da decisão da GGREC

18. A GGREC, em sua análise, decidiu por CONHECER DO RECURSO e NEGAR-LHE PROVIMENTO, mantendo-se a decisão veiculada na Resolução - RE nº 1.960, de 03/05/2012, DOU nº 87 de 07/05/2012.

d. Das alegações da recorrente

19. A recorrente apresentou recurso admissível alegando o que segue.

O Registro do Medicamento genérico cloridrato de fluoxetina foi concedido em 18/07/2005 através da Resolução – RE nº 1.713 de 15.07.2005. O processo de

registro do produto em questão foi submetido em 04/11/2004 (expediente: 351737/04-3) para a avaliação desta Agência. Naquela ocasião, toda a documentação solicitada tanto pelo regulamento técnico específico para a classe de medicamento a ser registrada, quanto pelo check list disponibilizado no sítio eletrônico da presente instituição foi apresentada.

Cabe ressaltar que dentre os documentos enviados para a avaliação da Agência, já constava a validação da metodologia analítica realizada pelo fabricante do medicamento, bem como a respectiva co-validação feita pelo importador, sendo as mesmas realizadas segundo a legislação vigente na época, a se saber Resolução - RE 899/2003. Gostaríamos de ressaltar que as análises dos lotes do produto acabado e estudos de estabilidade de longa duração já seguiam a metodologia segundo a Resolução RE 899/2003, a qual foi analisada e aprovada pela ANVISA na ocasião de registro, não tendo sido realizada até então qualquer mudança na mesma que impactasse na maneira na qual o produto era analisado, fato este comprovado no ofício contendo os motivos do indeferimento, do qual extraímos o trecho destacado abaixo:

“Foi apresentado o estudo de estabilidade de Longa duração concluído até o tempo 36 meses juntamente com dados brutos, lote MG 2230, iniciado em 30/04/2007 e término em 17/05/2010 conduzido conforme os parâmetros da RE n° 01/2005. A metodologia utilizada no estudo de estabilidade foi a metodologia apresentada no registro do produto, ou seja, o doseamento conforme USP, e metodologia de dissolução e substâncias relacionadas conforme metodologia interna. “Sendo assim, uma vez que o estudo de estabilidade apresentado no cumprimento da exigência n° 236957/11 é o mesmo para o qual a metodologia já havia sido aprovada, contestamos a assertiva de que não há confiabilidade nos resultados quanto a dissolução e substâncias relacionadas, uma vez que a mesma já havia sido deferida por esta Agência. Este fato é ainda corroborado pela ausência de desvio de qualidade atribuído ao produto comercializado.

Através da Exigência n° 236957/011, exarada após a auditoria pós-registro, foram solicitadas através dos itens 2, 3 e 4, abaixo in verbis, as validações/co-validações da metodologia analítica do medicamento genérico cloridrato de fluoxetina.

“Item 2:

Co-validação: no documento QC/STP/F/0092 foi informada a utilização de um padrão de trabalho, não há informação acerca do lote e fabricante do padrão de trabalho utilizado. A empresa deverá refazer o ensaio utilizando padrão primário ou na ausência poderá utilizar padrão secundário desde que devidamente caracterizado, conforme a RDC 899/2003. Lembramos que a caracterização do padrão secundário deve ser feita atendendo aos critérios da RDC 31/2011, ou seja, devem possuir alto grau de pureza e uniformidade. Deve ser cuidadosamente analisada sua identificação, caracterização, impurezas e análise quantitativa. Enviar o laudo do fornecedor do padrão a ser utilizado.”

“Item 3:

Co-validação: enviar o parâmetro especificidade conforme o item 2.1.2 da RE nº 899/2003, ou seja, realizar o teste frente a uma amostra estressada do produto e não somente frente ao placebo. Para a linearidade enviar a curva de linearidade juntamente com o gráfico de resíduos.”

“Item 4:

Enviar validação da metodologia analítica realizada pelo fabricante do medicamento conforme RE nº 899/2003.” Quanto ao item 2, esclarecemos que o documento citado, QC/STP/F/0092, o qual foi apresentado durante a auditoria realizada, é o procedimento operacional padrão adotado para as análises de rotina do medicamento genérico fluoxetina, não cabendo assim informações acerca do lote e do fabricante do padrão utilizado. Objetivando cumprir este item, foi enviado através do Anexo II do cumprimento de exigência uma nova análise do produto em questão utilizando o padrão de referência cloridrato de fluoxetina USP – Lote: G0F085 e o respectivo certificado.

Diante do fato do produto em questão ter passado a constar em compêndio oficial, a atualização desta metodologia já havia sido planejada por nossa matriz. Com isso, ao recebermos a exigência exarada pelas representantes da COPRE, antecipamos esta adequação à Farmacopéia Britânica, de forma que nos próximos lotes do produto acabado, assim como nos lotes a serem submetidos aos estudos de estabilidade de acompanhamento a nova metodologia já tivesse sido implementada. Informamos também que conforme o item 1.6 da Resolução - RE nº 899/2003, no caso de metodologia analítica descrita em

farmacopeias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia é considerada válida. De forma complementar, em resposta aos itens 3 e 4, foi enviada através do Anexo IV a precisão da nova metodologia realizada pelo importador (teor, dissolução e substâncias relacionadas) e a especificidade do ensaio de substâncias relacionadas constante na Farmacopéia Britânica realizada pela matriz (Anexo V e VI). Cumpre esclarecer que segundo a Resolução RE 899/2003, por ser um teste de performance (categoria III), não é necessária a avaliação da especificidade para a dissolução por parte do fabricante do medicamento. Ao atendermos esta solicitação, tivemos o entendimento de que como a Agência solicitava a sustentação dos dados atuais de estabilidade, e que devido ao fato do estudo de estabilidade de longa duração enviado (lote MG 2230, iniciado em 30/04/2007 e finalizado em 17/05/2010) já era concluído e o lote em questão vencido, o teste de desafio por degradação seria aplicável apenas para o próximo lote a ser fabricado e colocado em estabilidade de acompanhamento, o que ainda não aconteceu até esta data. Objetivando esclarecer esta e outras dúvidas que encontramos durante o cumprimento das demais exigências exaradas após a auditoria pós-registro, tentamos agendar nova Reunião junto à COPRE, a qual teve a negativa do agendamento informada em 10/01/2012 - Vide Anexo – Agendamento Não Realizado), com a justificativa de que os itens que houver necessidade e forem pertinentes, seriam passíveis de reiteração em nova exigência. Com isso, ao enviarmos o cumprimento de exigência do produto cloridrato de fluoxetina, acreditávamos ter cumprido na íntegra as solicitações desta Agência ou, caso a mesma encontrasse a necessidade de informações adicionais, iria saná-las por meio de nova exigência, o que não ocorreu. Assim sendo, para comprovar nosso comprometimento em atender as orientações e solicitações feitas por esta ANVISA, encaminhamos em anexo a avaliação da especificidade (método desafiado por degradação) do teor e das substâncias relacionadas realizadas na metodologia analítica anteriormente aprovada por esta Agência, comprovando assim mais uma vez a validade dos estudos de estabilidade e análises realizadas no produto cloridrato de fluoxetina.

II – JUSTIFICATIVA COMPLEMENTAR

Em complementação às justificativas apresentadas durante

a fase Recursal, esclarecemos que por entendimento da gestão anterior, foi feita a adequação do método In House ao farmacopeico, visto que as amostras da estabilidade já haviam expirado e não existia naquele momento material disponível para a complementação da validação dos testes solicitação. Ademais, existia o desejo de que os novos lotes fabricados já atendessem ao método disponível no compêndio oficial e a legislação vigente à época.

Esclarecemos também que de forma alguma existiu o desejo de não atendimento às solicitações desta i. Agência, tampouco, não atendimento à legislação vigente, motivo pelo qual mantemos a nossa solicitação de Reconsideração do Indeferimento.

Sendo assim, embora não tivesse sido possível a apresentação na íntegra dos dados solicitados, a metodologia farmacopeica utilizada no produto acabado apresentou comprovado atendimento aos requisitos de validação, atestando a segurança e a eficácia do produto em questão.

Importante ressaltar que após a alteração da metodologia analítica ao compêndio oficial, nenhum lote foi analisado/ liberado segundo o método anterior e, adicionalmente, o mesmo já passou a constar nos estudos de estabilidade do produto acabado.

III - CONCLUSÃO

Gostaríamos de informar à Agência que os motivos de indeferimento apresentados tratavam-se apenas de informações adicionais acerca da documentação apresentada anteriormente, os quais puderam ser facilmente resolvidos por meio dos esclarecimentos adicionais prestados na presente petição.

Pelo exposto, e considerando o princípio da economia processual, a Empresa requer que esta i. Gerência encarecidamente acolha o nosso pedido de Recurso Administrativo, ou, se necessário, que seja exarada exigência técnica para o devido esclarecimento dos pontos que ainda carecem de esclarecimentos, garantindo assim a manutenção da comercialização e fornecimento do medicamento cloridrato de fluoxetina.

e. Do Juízo quanto ao mérito

20. Conforme já informado pela GGREC no julgamento do recurso interposto contra o indeferimento, a renovação do registro do medicamento foi indeferida considerando

que a recorrente, mesmo após a prorrogação de prazo para cumprir a exigência, não conseguiu superar os itens apontados na exigência nº 236957/11.

21. As razões para a decisão em 1ª instância foram expostas por meio do Ofício nº 0288454122, conforme já citado.

22. Os itens de indeferimento haviam sido tratados em exigência, porém, a recorrente seguiu afirmando em recurso que o medicamento foi registrado em 2004, tendo apresentado, naquele momento, a documentação questionada, conforme norma vigente à época, obtendo a concessão do registro.

23. Em relação à solicitação de validação da metodologia de controle de qualidade utilizada no estudo de estabilidade, ao invés de realizar a validação, a empresa preferiu adequar sua metodologia para substâncias relacionadas e dissolução à Farmacopeia Britânica.

24. Em reunião com a área técnica, ocorrida no parlatório em 30/11/2011, foi informado para a empresa que, se ela pretendesse alterar para método farmacopeico, o método utilizado até o momento deveria ser desafiado, por degradação, para sustentar os dados atuais de estabilidade, o que não ocorreu. A empresa não apresentou nenhum documento referente à validação da metodologia utilizada no estudo de estabilidade para o teste de substâncias relacionadas e dissolução conforme Resolução - RE nº 899/2003, não havendo que se reverter tal item de indeferimento.

25. Em relação à utilização de padrão de trabalho, sem a devida caracterização, para realização dos ensaios de dissolução e substâncias relacionadas, em 1ª instância, a empresa afirma que enviou uma nova análise do produto, utilizando o padrão de referência USP, lote G0F085 e o respectivo certificado, o que não é suficiente para validar os estudos questionados. Não houve informação adicional apresentada em 2ª instância.

26. A utilização de padrão de trabalho, sem a devida caracterização, compromete a aceitação dos estudos de estabilidade apresentados no processo de registro de medicamento, uma vez que não há confiabilidade nos resultados apresentados.

27. Por fim, destaca-se que no recurso de 2ª instância (fl. 4) que estaria sendo encaminhada em anexo “a avaliação da especificidade (método desafiado por degradação) do teor e das substâncias relacionadas realizadas na metodologia analítica anteriormente aprovada por esta Agência”, o que não foi localizado junto à documentação protocolada. Ainda que a documentação estivesse presente, a fase recursal não é o momento de análise.

28. Desde modo, considerando que não há informações adicionais que agreguem

subsídios técnicos capazes de reverter o julgamento da área técnica, não se vislumbra a possibilidade de retratação da decisão proferida.

29. A empresa descumpriu, portanto, as seguintes legislações:

Resolução - RE nº 899/2003:

1.3. A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão, adequados à análise.

1.4. Deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados.

Resolução - RE nº 1/2005:

2.1 O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos em tabela abaixo. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros definidos em tabela abaixo.

III. CONCLUSÃO DO RELATOR

30. Diante do exposto, Voto por CONHECER DO RECURSO E NEGAR PROVIMENTO, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 07/03/2024, às 16:28, 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 **2847145** e o código CRC **CC501C78**.

Referência: Processo nº
25351.900158/2024-16

SEI nº 2847145