

VOTO Nº 63/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.904499/2022-91

Expediente nº 1090118/22-8

Analisa a solicitação de excepcionalidade para apresentação de provas após alteração do tamanho de lote - cloridrato de donepezila

Área responsável: GGMed

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade realizado pela CIMED INDÚSTRIA S.A., CNPJ 02.814.497/0001-07, para implementação imediata de aumento de tamanho de lote do medicamento CLORIDRATO DE DONEPEZILA, processo 25351.465069/2012-68, com apresentação do relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência em um prazo máximo de dois anos após peticionamento, conforme art. 41 da Resolução RDC 73/2016.

O medicamento CLORIDRATO DE DONEPEZILA foi deferido em DOU na data de 21 de outubro de 2019.

A empresa justifica que o tamanho de lote registrado, entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas, não atende a crescente demanda de mercado, e para o devido lançamento do produto será necessário um aumento de tamanho de lote, com a apresentação de novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Conforme previsto na RDC 73/2016, há possibilidade de implementação imediata de petição de mudança pós-registro referente ao aumento do tamanho de lote em até 10 vezes, conforme art. 41 da referida normativa:

Art. 41. Para produtos registrados com lotes pilotos de sólidos fabricados entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas será permitida a implementação imediata do aumento do tamanho de lote em até 10 (dez) vezes, mediante protocolo individual com código de assunto específico, atendendo as seguintes condições:

I- O peticionamento, para produtos registrados antes da vigência dessa norma, deverá ocorrer no prazo máximo de 2(dois) anos da vigência da norma;

II - O peticionamento, para produtos registrados após a vigência dessa norma, deverá ocorrer no prazo máximo de 2(dois) anos contados a partir da concessão do registro, não podendo exceder 5 (cinco) anos da vigência da norma;

III - A petição deverá conter o cronograma do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e os documentos previstos na modificação f, do Item 6(seis), anexo I. O relatório técnico de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá ser apresentado no prazo máximo de 2(dois) anos após o peticionamento.

Parágrafo único: A não apresentação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência nos termos art. 49 acarretará no cancelamento do registro.

Desta maneira, para que a empresa possa disponibilizar o produto o mais rápido possível no mercado, e considerando a previsão legal acima, este aumento poderia ser

implementado desde que a empresa realizasse o protocolo e se compromettesse em apresentar o referido aumento no tamanho de lote em até 2 anos, prazo este que **finalizou em 21/10/2021**.

Considerando o disposto no regulamento técnico e com o compromisso de manter sempre a transparência com a Agência, representantes da empresa se reuniram com a GQMED/ANVISA em 07/10/2021, para apresentar a proposta quanto à adequação do produto ao regulamento técnico vigente no que se refere ao tamanho de lote e consequente apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Durante a reunião, a empresa relatou uma série de dificuldades ocasionadas pela pandemia, exemplificou obstáculos quanto à entrega de padrão analítico, matéria-prima, afastamentos de colaboradores, que vem impactando negativamente todos os processos da empresa e, para manter o ritmo de fabricação, e não comprometer o abastecimento de medicamentos no mercado farmacêutico, muitos dos esforços foram direcionados exclusivamente as áreas produtivas.

Neste sentido, a empresa informou que a concessão deste prazo para protocolo da petição de aumento no tamanho de lote será importante para a realização de todas as provas necessárias. Ressaltou-se que esta excepcionalidade não traz nenhum prejuízo para o paciente, uma vez que a regulamentação já previa o protocolo do aumento no tamanho de lote, sendo este de implementação imediata, seguindo o prazo estabelecido e com apresentação do cronograma de bioequivalência.

Sendo assim, considerando que o registro do referido medicamento fora deferido em 21/10/2019, por meio da RESOLUÇÃO-RE N° 2.926, DE 17 DE OUTUBRO DE 2019, e logo em 11/03/2020 foi decretado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a Pandemia pelo novo Coronavírus (Sars-Cov-2), além dos argumentos apresentados, e que este cenário de pandemia vem acarretando, a empresa vem solicitar excepcionalidade para efetivar o protocolo do assunto: 11139 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de tamanho de lote do medicamento em atendimento ao art. 41 da RDC 73/2016 e apresentar os **estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência até 21/10/2023**.

Para esta avaliação, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED), bem como da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS).

2. **Análise**

Conforme informações contidas na NOTA TÉCNICA N° 23/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, foi realizada consulta no sistema DATAVISA, sendo que o medicamento CLORIDRATO DE DONEPEZILA, processo 25351.465069/2012-68, da empresa CIMED INDUSTRIA S.A., CNPJ 02.814.497/0001-07 detém registro válido concedido por meio da Resolução RE nº 2.926, de 17/10/2019, publicada no DOU nº 204 de 21/10/2019.

O tamanho de lote atualmente aprovado nesta Agência é:

Concentração	Tamanho de lote
Cloridrato de donepezila 5 mg	10,0 kg ou 71.428 comprimidos
Cloridrato de donepezila 10mg	14 kg ou 50.000 comprimidos

Portanto, o lote aprovado no registro está entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas. Sendo assim, há possibilidade de implementação imediata de petição de

mudança pós-registro referente ao aumento do tamanho de lote em até 10 vezes, conforme art. 41 da RDC 73/2016.

Caso a empresa realizasse o protocolo da mudança pós-registro com código de assunto específico (11139, RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de tamanho de lote do medicamento em atendimento ao art. 41 da RDC 73/2016) até **21/10/2021** e atendesse as demais condições estabelecidas pela RDC 73/2016, a mudança poderia ter implementação imediata e a apresentação do relatório técnico de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência poderia ser realizada 2 anos após o peticionamento, sendo necessário apenas o cronograma de realização do estudo quando do protocolo, acompanhado das demais provas requeridas para essa mudança (como, por exemplo, validação de processo, laudos analíticos de controle de qualidade, protocolo de estudo de estabilidade, perfil de dissolução comparativo, ordem de produção etc.).

Entretanto, em reunião via *Teams* na data de 07/10/2021, a empresa informou que não conseguiria atender ao prazo permitido para protocolo da mudança pós-registro de inclusão de tamanho de lote do medicamento em atendimento ao art. 41 da RDC 73/2016. Alegou-se que, após o registro ser concedido no final de 2019, devido a uma série de dificuldades ocasionadas pela pandemia de COVID-19, a empresa concentrou seus esforços nos produtos já lançados, de forma a manter o abastecimento destes no mercado.

Nesse momento, a GQMED esclareceu que o caso não se enquadrava como de implementação imediata, pois para uma mudança ser implementada imediatamente é necessário que todas as provas requeridas estejam anexadas à petição protocolada, conforme art. 6º da RDC 73/2016:

Art. 6º As mudanças de implementação imediata serão permitidas quando todas as provas requeridas estiverem anexadas ao HMP disponível na empresa ou à petição individual protocolada, exceto quando a referida mudança for paralela a outra que requeira prévia aprovação, hipótese em que a implementação das mudanças e o preenchimento do HMP deverá ser feito somente após a aprovação da Anvisa.

Além disso, o inciso II do Art. 41 da referida norma estabelece o prazo máximo em que a mudança poderia ser classificada como de implementação imediata:

Art. 41. Para produtos registrados com lotes pilotos de sólidos fabricados entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas será permitida a implementação imediata do aumento do tamanho de lote em até 10 (dez) vezes, mediante protocolo individual com código de assunto específico, atendendo as seguintes condições:

(...)

II - O peticionamento, para produtos registrados após a vigência dessa norma, deverá ocorrer no prazo máximo de 2 (dois) anos contados a partir da concessão do registro, não podendo exceder 5 (cinco) anos da vigência da norma;

Assim, a CIMED foi orientada a protocolar a mudança maior 6.g de tamanho de lote (11058, RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão maior de tamanho de lote do medicamento), sem prazos estipulados e com necessidade de manifestação da Anvisa para ser implementada. Neste caso, o relatório técnico de biodisponibilidade relativa/bioequivalência faz parte da documentação necessária para o protocolo da petição.

No entanto, a empresa optou pelo pedido de excepcionalidade em tela.

Importante salientar que no último Histórico de Mudanças do Produto, expediente 3939427/21-1, protocolado em 06/10/2021, a empresa encaminhou a seguinte justificativa para a lista de lotes fabricados no ano:

Esclarecemos que durante o período de outubro de 2020 a setembro de 2021, não foram produzidos lotes industriais do medicamento em questão, desta forma não será apresentada no HMP a lista de lotes produzidos no período supracitado.

A empresa também declara não ter comercializado lotes no período de outubro de 2019, data de concessão do registro e anterior à pandemia, a setembro de 2020 (expediente nº 3569333/20-9).

Assim, considerando a disponibilidade de outras opções terapêuticas para o medicamento CLORIDRATO DE DONEPEZILA e o princípio da isonomia que deve reger os atos administrativos, a GQMED/GGMED opinou ser CONTRÁRIA ao pedido de implementação imediata de aumento de tamanho de lote em até 10 vezes do medicamento CLORIDRATO DE DONEPEZILA, processo 25351.465069/2012-68, com apresentação do relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência em um prazo máximo de dois anos após peticionamento, conforme art. 41 da Resolução RDC 73/2016. Além disso, embora a redação do art. 41 da referida norma preveja um risco menor para implementação imediata do pós registro em comento com relatório do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência após o peticionamento da mudança, a Requerente pode protocolar, sem prazos estipulados e em momento oportuno, o aumento do tamanho de lote conforme preconizado pelo item 6.g da Resolução RDC nº 73/2016, com todas as provas requeridas para avaliação e manifestação da Anvisa.

Nesse sentido, para auxiliar na decisão referente ao pedido de excepcionalidade, esta Diretoria solicitou análise da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - GIMED/GGFIS quanto ao risco de desabastecimento para o medicamento CLORIDRATO DE DONEPEZILA. Por meio da NOTA TÉCNICA Nº 115/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, essa Gerência informou que: *não há indícios de que o mercado esteja desabastecido de medicamentos à base de Cloridrato de Donepezila. Na pesquisa realizada no PMB/IQVA, foram identificadas mais de 10 empresas que ofertam o produto no mercado farmacêutico brasileiro.*

3. Voto

Perante o exposto, **VOTO pela NÃO APROVAÇÃO** do pedido de excepcionalidade protocolado pela CIMED INDÚSTRIA S.A., CNPJ 02.814.497/0001-07, para implementação imediata de aumento de tamanho de lote do medicamento CLORIDRATO DE DONEPEZILA, processo 25351.465069/2012-68, com apresentação do relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência em um prazo máximo de dois anos após peticionamento.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final e solicito a inclusão no Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 28/03/2022, às 17:05, 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 **1809675** e o código CRC **CED41FBF**.

