

VOTO Nº 165/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.921506/2021-38

Expediente nº **3955606/21-0**

Analisa solicitação de excepcionalidade para a realização de etapa fabril (micronização) de medicamentos em terceiro, o qual não apresenta Autorização de Fabricação de Empresa (AFE) e Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para medicamentos.

Requerente: Aché Laboratórios
Farmacêuticos S.A. - CNPJ nº
60.659.463/0029-92

Área responsável: Gerência Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária - GGFIS

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., inscrita no CNPJ nº 60.659.463/0029-92, com o objetivo de dar continuidade à realização de etapa física de fabricação de medicamentos pela empresa Micro Service, enquanto essa segue com o processo para obtenção da Autorização de Funcionamento (AFE) para medicamentos, bem como do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) (SEI 1543754).

De acordo com a solicitação apresentada pela empresa, a etapa realizada pela Micro Service corresponde à micronização da mistura do mesilato de doxazosina, insumo farmacêutico ativo (IFA), com o excipiente lactose monoidratada. Tal mistura é empregada para obtenção dos medicamentos acabados:

- [Mesilato de Doxazosina 2 mg](#) (processo Datavisa nº 25351.011926/2019-90). Registro nº 105730697 concedido em 26/12/2016
- [Mesilato de Doxazosina 4 mg](#) (processo Datavisa nº 25351.861654/2018-91). Registro nº 105730665 concedido em 21/05/2018
- [Lutics 2 mg](#) (processo Datavisa nº 25351.193608/2017-76). Registro nº 105730510 concedido em 22/05/2017
- [Lutics 4 mg](#) (processo Datavisa nº 25351.283929/2018-42). Registro nº 105730519, concedido em 30/07/2018

O Aché esclarece que, desde a concessão dos registros dos produtos, foi demonstrado para a Anvisa que a detentora dos registros é a responsável por realizar a mistura inicial do mesilato de doxazosina juntamente com a lactose monoidratada e, posteriormente, enviá-la à Micro Service, empresa responsável apenas pela micronização da mistura. Após esta etapa física, o Aché recebe a mistura micronizada e realiza todos os testes de controle de qualidade e, a partir daí, inicia-se o processo de produção do medicamento.

Ocorre que, recentemente, o Aché foi informada pela Micro Service Indústria Química Ltda. de que não poderia mais realizar o processamento de micronização das

misturas, uma vez que a atividade em questão seria considerada etapa de fabricação de medicamento, devendo portanto ser atribuída a indústria farmacêutica. Esclarece-se que a Micro Service é categorizada como indústria farmoquímica, possui Autorização de Funcionamento (AFE) para atividades relacionadas a insumos, podendo apenas realizar processamento (micronização e compactação) de insumos farmacêuticos, isoladamente.

Após o recebimento desta informação, a fim de evitar a ruptura dos medicamentos no mercado, o Laboratório Aché agendou reunião entre as empresas envolvidas e a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) (Audiência 44076 em 01/07/2021), com objetivo de apresentar o cenário atual dos produtos e discutir a continuidade da realização da etapa física de micronização da mistura.

Na referida reunião, foi demonstrado, por meio de dados técnicos, que a etapa de micronização realizada na Micro Service não apresentaria risco para a qualidade e segurança do medicamento. Ainda, uma vez que todos os processos de mistura são realizados nas dependências do Aché e que a Micro Service recebe a mistura pronta do IFA e excipiente, o entendimento adotado desde o registro inicial dos medicamentos foi de que não haveria a necessidade do CBPF para a atividade em questão. Isso posto, o Aché pleiteou a continuidade da realização da micronização na Micro Service.

Após a reunião, a interessada encaminhou por e-mail à GGFIS uma série de documentos técnicos para apreciação. Em 21/07/2021, a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos (Coime/GGFIS) se manifestou ao Aché informando da necessidade de que a Micro Service obtivesse a Autorização de Funcionamento (AFE) para medicamentos. Ainda, a área sugeriu à empresa o protocolo do pedido de excepcionalidade por entender que o laboratório estaria adotando procedimento em desacordo ao estabelecido na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 234/2018 para o caso em questão.

Dessa forma, em linha com o requerido pela GGFIS, o Aché submeteu o pedido de excepcionalidade a fim de solicitar a continuidade da realização da etapa física de micronização da mistura (mesilato de doxazosina + lactose monoidratada) na empresa Micro Service, enquanto esta empresa se adequasse aos requerimentos da Anvisa no que se refere às autorizações para fabricação de etapa de medicamentos.

Em seu pedido, a interessada enfatiza que a Micro Service é a principal empresa de micronização do país, o que torna o pedido de excepcionalidade imprescindível para que não haja ruptura dos produtos envolvidos no mercado nacional. Além disso, reafirma seu entendimento acerca da ausência de risco sanitário, bem como quanto a conformidade com o registro dos produtos.

A fim de corroborar as afirmações quanto à ausência de risco, o Laboratório Aché informa que a Micro Service faz parte do seu plano de qualificação de fornecedores, e que a efetividade e qualidade da atividade realizada pela terceirizada é monitorada anualmente, estando sob controle e sem indicadores que possam comprometer a segurança e qualidade dos medicamentos.

Ademais, o Aché informa que a Micro Service possui estudos de validação de limpeza que cumprem com o requerido para misturas, de acordo com normas desta Anvisa.

O Laboratório Aché presta, ainda, informações sobre seu sistema interno da Garantia da Qualidade, que conta com revisões periódica dos medicamentos, nas quais, no que se refere aos produtos em discussão, não foram registrados desvios, investigações ou reprovações de qualquer lote. Alega que tal informação é corroborada pelos dados de farmacovigilância e de reclamação de mercado.

No que tange às atividades de controle de qualidade, a empresa informa que

a mistura de mesilato de doxazosina e lactose monoidratada, após micronização pela Micro Service e retorno ao Aché, passa por todos os testes de controle de qualidade antes do início do processo de fabricação dos medicamentos, que todos os resultados de controle em processo e de liberação pelo controle de qualidade foram satisfatórios e sem tendências a resultados fora da especificação.

A fim de corroborar as informações prestadas, a detentora do registro juntou a seguinte documentação ao pedido em tela (SEI 1543754):

- anexo II: Apresentação contemplando o cenário, análise de risco e proposta inicial feita pelo Aché (Audiência 44076 em 01 /07/2021);
- anexo III: Plano Mestre de Validação — Micronização de Produtos Químicos (Micro Service);
- anexo IV: Protocolo de Monitoramento da Validação de Limpeza Sistema de Micronização;
- anexo V: Relatório de Revalidação de Limpeza Sistema de Micronização;
- anexo VI: Relatório Periódico do Produto (RPP) da concentração de 2mg;
- anexo VII: Laudos de Controle de Qualidade da concentração de 2mg.

Pelo exposto, a empresa solicita a continuidade da realização de etapa de micronização da mistura do insumo farmacêutico ativo (IFA) mesilato de doxazosina + excipiente lactose monoidratada pela terceira Micro Service Indústria Química Ltda, a qual não possui Autorização de Fabricação de Empresa (AFE) e Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para medicamentos, para obtenção dos medicamentos acabados [Mesilato de Doxazosina 2 mg](#) e 4mg e Lutics 2mg e 4mg, fabricados pelo Laboratórios Aché.

É o relatório.

2. **Análise**

A Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se manifestaram no processo.

A GGMED ratificou o entendimento da Micro Service esclarecendo que, de fato, a empresa realiza etapa de fabricação de medicamento e que por essa razão, deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), em atendimento ao disposto no art. 22 da [RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017](#), que estabelece critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos.

A GGMED esclareceu que, na ocasião dos registros dos medicamentos, o entendimento da área, considerando as normas vigentes à época, era divergente do atual, razão pela qual os registros foram aprovados sem considerar a Micro Service como um local de fabricação. Assim, a área entende que o Aché Laboratório deve regularizar o registro dos medicamentos mediante petição pós-registro, a fim de incluir a Micro Service como fabricante.

Não obstante, considerando o pedido em tela, a GGMED destacou que a requerente não informou por qual período de tempo pretender-se-ia fazer valer da excepcionalidade solicitada, informando apenas que esse período seria "enquanto esta segue com a obtenção da documentação legal requerida pela Anvisa para misturas", sem apresentar, porém, detalhamento ou cronograma para essas adequações, tampouco uma expectativa de protocolo dos pedidos de AFE e CBPF.

Portanto, a GGMED considerou que o pedido carece de informações para que um juízo do risco sanitário seja devidamente realizado.

Frente à manifestação da área, a Segunda Diretoria da Anvisa (Dire2), responsável por supervisionar a GGMED, encaminhou as ponderações da área técnica ao Aché (SEI 1561458), que se manifestou conforme a seguir:

Informamos que a empresa Micro Service está atuando para solicitar AFE e CBPF até dezembro/21 e, portanto, temos a expectativa de aprovação até junho/22. Assim, pedimos a **excepcionalidade até 30 de Junho de 2022**, considerando a previsão de aprovação.

(grifo meu)

Desta feita, a GGMED considerou o prazo razoável e manifestou concordância com a concessão da excepcionalidade pelo prazo requerido, visto que se trata de situação já aprovada desde o registro inicial dos produtos (SEI 1567696). Ainda assim, a área reforçou a necessidade de regularização dos registros dos medicamentos em questão mediante protocolo de petição pós-registro imediatamente após a Certificação em BPF da empresa Micro Service, a fim de incluí-la como fabricante, se referindo à etapa de micronização da mistura de IFA e excipiente.

A GGFIS, por sua vez, observou que, nos termos da empresa, a documentação para subsidiar os pedidos de registros dos medicamentos mesilato de doxazosina de 2 mg e 4 mg foi submetida à Anvisa em 2011 (SEI 1568874).

A área destacou que em 2015 foi realizada uma inspeção *in loco* pela GGMED (realizada pela extinta Gerência de Registro de Medicamentos – GRMED) no Laboratório Aché, com o objetivo de avaliar pedidos de registro que aguardavam aprovação da Agência, dentre eles o mesilato de doxazosina na concentração de 2 mg. Na ocasião, foi apresentado o contrato de prestação de serviços entre o Aché e a empresa Micro Service, uma vez que a última era responsável pela etapa de micronização da mistura de mesilato de doxazosina + lactose monoidratada.

Segundo a GGFIS, tal contrato também foi apresentado à área de inspeção e fiscalização em cumprimento à exigência recebida pela detentora dos produtos em 15/09/2015, relacionada ao registro do medicamento genérico mesilato de doxazosina 2 mg.

Ato contínuo, a GGFIS esclareceu à empresa, por meio do Ofício nº 3110/GGIMEP/GGIMP/ANVISA/MS que não era necessário submeter o contrato de terceirização para análise da Anvisa quando se tratava da etapa de micronização e, após toda a avaliação desta Agência, tanto o registro do produto mesilato de doxazosina 2mg, quanto dos demais medicamentos mencionados no presente documento, foram deferidos.

Com relação ao abastecimento dos produtos no mercado, a GGFIS apresentou dados a fim de demonstrar que há outros medicamentos semelhantes disponíveis para comercialização, não havendo, portanto, indícios de desabastecimento de medicamentos contendo mesilato de doxazosina, para o qual a empresa Aché detém 4% de participação de mercado para a concentração de 2mg e 1% de participação para a concentração de 4mg.

Frente a essa avaliação, a Quarta Diretoria (Dire4) encaminhou em 1/09/2021 correspondência eletrônica à demandante (SEI 1586463), na qual solicitou informações complementares, de forma a subsidiar a análise do pleito.

Os dados requisitados foram encaminhados em 03/09/2021 (SEI 1589997 e 1589978) e incluem análises de risco utilizando-se o modelo de ferramenta de gerenciamento de risco FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis*). As avaliações para Gerenciamento de Riscos incluíram qualificação de fornecedores, validação de limpeza,

qualificação de equipamentos e utilidades, validação de processo e "*holding time*" (ou tempo de espera) da pré-mistura, e foram realizadas com base em um comparativo das Resoluções [RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014](#), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos e [RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019](#), que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

A requerente concluiu que não existe risco sanitário no atendimento ao pleito, sendo os possíveis riscos avaliados considerados baixos, podendo ser mitigados através dos controles realizados pela Micro Service Indústria Química Ltda e Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Considerando as novas informações, a GGFIS ratificou seus entendimentos de que se faz necessária a obtenção de AFE e CBPF para medicamentos e de que não há risco de desabastecimento dos medicamentos no mercado (SEI 1590337).

Após apresentação das avaliações realizadas pelas áreas descritas nesse documento, foi realizada inspeção presencial à Micro Service no período de 27/09/2021 a 01/10/2021. A inspeção contou com a participação de representantes da Anvisa, do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS/SP) e da Vigilância Sanitária do Município de Diadema/SP (Visa/Diadema - SP).

De acordo com informações prestadas pela GGFIS (SEI 1626555), os inspetores identificaram fragilidades na empresa, como, por exemplo, o risco de contaminação cruzada, e que podem estar relacionadas com as etapas produtivas realizadas pela Micro Service que se encontram no escopo da solicitação ora em análise. Assim, embora o relatório da inspeção não esteja concluído, mediante a sinalização da área técnica sobre a necessidade de adequações no processo produtivo da empresa, não vislumbro, nesse momento, a possibilidade de manifestação favorável ao pleito protocolado pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

3. Voto

Tendo em vista o exposto, manifesto-me de forma **CONTRÁRIA** à concessão da excepcionalidade requerida pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., alusiva à continuidade da realização da etapa de micronização da mistura mesilato de doxazosina + excipiente lactose monoidratada pela empresa Micro Service Indústria Química Ltda., enquanto a empresa adota as providências necessárias para obtenção da Autorização de Funcionamento (AFE) para medicamentos, bem como do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF).

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa (Dire4)



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 22/10/2021, às 12:48, 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 **1583708** e o código CRC **7A4C932D**.

Referência: Processo nº 25351.921506/2021-38

SEI nº 1583708