

VOTO Nº 227/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

ITENS 3.5.1.3 E 3.5.1.4 - ROP 25/2021

Recorrente: EMS S/A

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Processos: 25351.779717/2014-46 e 25351.097590/2015-11

Expedientes: 4426827/20-5 e 4438238/20-0

Área: CRES1/GGREC

Recursos Administrativos. Indeferimento da petição de registro de medicamento genérico e registro de produto clone. Não demonstração da adequabilidade do método utilizado no controle de qualidade do fármaco para análise da impureza “E” pelo laboratório onde foram realizadas as análises; e incapacidade de comprovação do poder discriminativo do método de dissolução.

Área responsável: GGMED

Relator: Rômison Rodrigues Mota

RELATÓRIO

1. O voto em questão refere-se aos itens 3.5.1.3 e 3.5.1.4 da pauta da Reunião Ordinária Pública (ROP) nº 25/2021 sobre os recursos administrativos interpostos em razão dos indeferimentos das seguintes petições: **registro de medicamento genérico Voriconazol** (comprimido revestido, 50mg e 200mg) e **registro de produto clone do medicamento Yesvo** (comprimido revestido, 50mg e 200mg), do laboratório farmacêutico EMS S/A.

2. Sobre a cronologia dos fatos, para a petição do produto Voriconazol (matriz):

- E m 18/12/2014 a recorrente protocolou a petição de registro de medicamento genérico (matriz) Voriconazol, sob expediente nº 1147585/14-4;
- Durante a análise foram exaradas 2 exigências técnicas, a saber: nº 0886291/18-5, em 11/09/2018 e a nº 0524517/19-6, em 13/06/2019;
- A petição foi indeferida e publicada no DOU nº 108 de 08/06/2020, conforme Resolução RE nº 1.856, de 05/06/2020;
- E m 08/06/2020 a empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento, por meio do Ofício nº 1755309/20-1 e em 30/06/2020 interpôs, tempestivamente, recurso administrativo, sob expediente nº 2106663/20-9;
- Em 24/11/2020 a recorrente foi informada (Ofício Eletrônico 4098648/20-9)

da decisão de 1ª instância de conhecer do recurso e negar-lhe provimento (SJO 42, de 18/11/2020), acompanhando o Voto nº 377/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA;

- E m 14/12/2020 a recorrente interpôs recurso em 2ª instância, sob expediente nº 4426827/20-5;
- E m 27/01/2021 foi emitido o Despacho de Não Retratação nº 16/2021-GGREC/GADIP/ANVISA, acompanhando a posição do Voto nº 377/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

3. Sobre a cronologia dos fatos, para a petição do produto clone:

- A petição de registro do produto clone foi protocolada em 12/02/2020 e não foi verificada notificação de exigência durante a análise da petição;
- A petição foi indeferida e publicada no DOU nº 108 de 08/06/2020, conforme Resolução RE nº 1.856, de 05/06/2020;
- E m 08/06/2020 a empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento, por meio do Ofício nº 1755216/20-8 e em 01/07/2020 interpôs, tempestivamente, recurso administrativo, sob expediente nº 2110029/20-2;
- Em 24/11/2020 a recorrente foi informada (Ofício Eletrônico 4098787/20-6) da decisão de 1ª instância de conhecer do recurso e negar-lhe provimento (SJO 42, de 18/11/2020), acompanhando o Voto nº 378/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA;
- E m 14/12/2020 a recorrente interpôs recurso em 2ª instância, sob expediente nº 4438238/20-0;
- E m 27/01/2021 foi emitido o Despacho de Não Retratação nº 17/2021-GGREC/GADIP/ANVISA, acompanhando a posição do Voto nº 378/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

4. Considerando que nas instâncias anteriores não houve a retratação do feito, os recursos seguiram para sorteio de relatoria e neste momento são objetos de análise da Diretoria Colegiada.

5. Em síntese, é o relatório.

ANÁLISE

6. Inicialmente faz-necessário esclarecer que a análise de mérito foi realizada para a petição de registro de medicamento genérico Voriconazol (Exp. 1147585/14-4) e a sua conclusão incidirá sobre a petição do registro de produto clone (Exp. 0139019/15-8), em linha com o parágrafo único do art. 15 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31/2014.

7. De forma resumida, as motivações para o indeferimento do pleito foram:

a) Sobre o **método utilizado no controle de qualidade do fármaco para análise da impureza E**: foram apresentados o protocolo e o relatório de validação nº PE/TE 6190 R-00 e MA/TE6191 R-00. Entretanto, o estudo de adequabilidade da metodologia, apresentado no cumprimento de exigência, **não foi realizado pelo laboratório da EMS, mas sim pelo laboratório T&E Analítica**. Em tal cumprimento, **não foi apresentada transferência de metodologia e nem justificativa para tal fato**. Dessa forma houve **descumprimento ao art. 7º da RDC 166/2017, pois a adequabilidade do método não foi demonstrada nas condições operacionais do laboratório em que será utilizado**.

Art. 7º Os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial.

b) Sobre o **método de dissolução**: em cumprimento a exigência, a empresa apresentou o Relatório de Desenvolvimento de Dissolução código nº RDD13-028-01, para **comprovar o poder discriminativo do método, por meio da avaliação de diferentes formulações de bancada, manipuladas com alterações na formulação e no processo**. Ocorre que **as formulações utilizadas demonstraram que ele não é capaz de detectar alterações realizadas no produto**. Os perfis de dissolução obtidos a partir das formulações modificadas, demonstra que **o método só foi capaz de detectar uma (PD08) dentre as 7 alterações propostas**. Todas as demais alterações seriam aprovadas pela empresa, a qual estabeleceu como especificação do método de dissolução Q = 80%, em 30 min.

Dessa forma, **a empresa não foi capaz de comprovar que tanto o método, quanto a especificação proposta para dissolução são discriminativos para detectar alterações de atributos farmacêuticos que possam afetar o desempenho do medicamento**. Tal situação não atende a definição de Método de Dissolução Discriminativo presente no inciso XXI, art. 2º da RDC 31/2014, conforme especificado abaixo:

Art. 2º Definições:

(...)

XXI - Método de Dissolução Discriminativo: método capaz de evidenciar mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho da formulação;

Além do requisito normativo descrito acima, foi descumprido também o art. 14 da RDC 31/2014:

Art. 14 Na ausência de método de dissolução descrito em compêndio oficial, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa, é de responsabilidade do Patrocinador do Estudo o relatório de desenvolvimento e validação do método de dissolução que deve ser realizado conforme preconizado em guias nacionais e internacionais e conter dados que demonstrem que o método é discriminativo. (grifo nosso)

11. Inicialmente, destaca-se que a recorrente perpetua as mesmas alegações já discutidas e motivadas no Voto nº 331/2021 –CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA, o qual ratificou o entendimento da área técnica, quanto ao cancelamento da notificação de produto para saúde, considerando ser um produto inovador, sendo, portanto, obrigatória a apresentação de estudo clínico.

8. As questões apresentadas foram exaustivamente debatidas no Parecer Técnico nº 278/2020 GGMed, no Voto nº 377/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e no Despacho de Não Retratação nº 16/2021-GGREC/GADIP/ANVISA, assim resguardo-me ao direito da análise mais concisa, ressaltando o que entendo ser essencial.

9. Em relação ao primeiro motivo do indeferimento, relembro que em duas exigências a recorrente não conseguiu sanar a questão. Importante ressaltar que era necessário que a recorrente informasse a Anvisa, ainda em fase de análise, a sua pretensão de terceirização para que a Agência verificasse a possibilidade, frente aos requisitos da RDC nº 268/2019. Além disso não foram juntados, até o momento, os documentos comprobatórios da terceirização, conforme estabelecem o Art. 7º da RDC nº 268, de 2019, e os Arts. 5º e 6º da RDC nº 234, de 2018.

10. Assim, resta claro que a terceirização do ensaio não foi informada em fase de análise; que em cumprimento de exigência foi entregue o ensaio por outro laboratório (T&E) que não o da EMS, sem apresentação da transferência de metodologia ou justificativa para a terceirização; e que em fase recursal, até o momento, não foram apresentados os documentos comprobatórios da terceirização, conforme previsto na RDC nº 234/2018.

11. Por consequência, os dados relacionados à adequabilidade do método para análise da impureza “E” do controle de qualidade do IFA não foram demonstrados ao uso pretendido nas condições operacionais do laboratório onde foram realizadas as análises apresentadas no processo, concluindo-se que o Art. 7º da RDC nº 166/2017 não foi atendido.

12. A empresa também não conseguiu comprovar, em cumprimento de exigência, que o método de dissolução utilizado é capaz de detectar alterações de atributos farmacêuticos que pudessem afetar o desempenho do medicamento, sendo, portanto, o segundo motivo de indeferimento.

13. O Relatório de Desenvolvimento de Dissolução (código nº RDD13-028-01) apresentado, avaliou diferentes formulações de bancada, manipuladas com alterações na formulação e no processo. Entretanto, o método só foi capaz de detectar uma (PD08) dentre as 7 alterações propostas, sendo que todas as demais alterações seriam aprovadas, de acordo com a especificação do método de dissolução (Q = 80%, em 30 minutos) estabelecida pela empresa.

14. Em primeira instância recursal a empresa asseverou que nem sempre seria possível detectar diferenças no medicamento através do método de dissolução e que o fato do método ter detectado apenas 1 (das 7 alterações) não o invalidaria. Ocorre que, além da afirmação, não apresentou argumentos técnicos que pudessem superar a questão.

15. Na segunda instância, a empresa informou que existe uma monografia para o Voriconazol comprimidos, em fase de aprovação pela Farmacopéia Americana (USP), que possibilitaria a utilização de dois tipos de testes sem a necessidade de comprovação do poder discriminativo. No entanto, não cabe a Anvisa apoiar sua análise em procedimentos ainda não oficiais, visto que não houve, ainda, a publicação da monografia.

16. Assim, como afirma o Despacho de Não Retratação nº 16/2021-GGREG/GADIP/ANVISA:

... com base nos compêndios e normativas existentes, a avaliação e comprovação do poder discriminativo do método de dissolução continua sendo imprescindível na avaliação da qualidade de medicamentos e sendo característica obrigatória de acordo com legislação vigente.

17. Daí porque, considerando todo o exposto, entendo que as argumentações trazidas pela recorrente são incapazes de infirmar os fundamentos adotados pela decisão recorrida, devendo esta ser mantida incólume.

18. Ciente do ônus desta instância julgadora de proferir nova decisão, de forma motivada, em estrita observância ao que dispõe a Lei do Processo Administrativo Federal, o Código de Processo Civil e, principalmente, a Constituição Federal, entendo que a **DECISÃO RECORRIDA** pode e deve ser **MANTIDA** pelos seus próprios fundamentos.

DO VOTO

19. Então, com fulcro no § 1º do Art. 50 da Lei nº 9.784/1999 que nos autoriza a declaração de concordância com fundamentos de anteriores decisões, situação que se amolda aos casos em tela, **ADOTO AS RAZÕES DE INDEFERIMENTO do Aresto nº 1.400 – publicado no DOU nº 221, de 19/11/2020, SEÇÃO 1, PÁG. 142 – AS QUAIS PASSAM A INTEGRAR, absolutamente, este ATO.**

20. Pelo exposto, **VOTO** por **CONHECER** e **NEGAR PROVIMENTO** aos recursos sob expedientes nº 4426827/20-5 e 4438238/20-0, que tratam sobre o indeferimento do pedido de **registro de medicamento genérico Voriconazol** (comprimido revestido, 50mg e 200mg) e **registro de produto clone do medicamento Yesvo** (comprimido revestido, 50mg e 200mg), respectivamente.

21. Este é o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 20/12/2021, às 21:41, 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 **1717681** e o código CRC **5A0A3130**.

Referência: Processo nº 25351.900079/2021-54

SEI nº 1717681