

VOTO Nº 096/2021/SEI/DIRE1/ANVISA

ROP 019/2021, ITEM DE PAUTA 3.1.1.1

Processo Datavisa nº: 25351.031206/00-32

Expediente nº: 1493974/20-6

Empresa: Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Indeferimento de petições de Renovação de Registro e de Alteração de Equipamento com Diferente Desenho e Princípio de Funcionamento. Alterado o fabricante de fármaco do medicamento sem peticionamento prévio e sem autorização da Agência. Indeferimentos proferidos corretamente.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 1493974/20-6, pela empresa Vitamedic Industria Farmacêutica Ltda., em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 18ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 06/05/2020, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso sob expediente nº 0857867/13-2 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 66/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. O registro do medicamento Ziclovir (aciclovir) foi concedido à empresa Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda (antiga Vitapan Indústria Farmacêutica Ltda) por meio do processo nº 25351.031206/00-32, expediente nº 118798/00-8 publicado no DOU de 30/09/2001 por meio de RE nº 1.392 de 31/08/2001.
3. Em 01/03/2011, a empresa protocolou a petição de Renovação de Registro de Medicamento sob o expediente nº 181108/11-8.
4. Em 01/03/2011, a empresa protocolou a petição de Alteração de Equipamento com Diferente Desenho e Princípio de Funcionamento sob o expediente nº 181102/11-9.
5. Em 30/09/2013, o indeferimento das petições de Renovação de Registro e de Alteração de Equipamento com Diferente Desenho e Princípio de Funcionamento foi publicado no DOU por meio da RE nº 3.630 de 27/09/2013. Nessa mesma data foram enviados os Ofícios nº 0638536132 e nº 0638584132, respectivamente, contendo os motivos do indeferimento.
6. Em 10/10/2013, a empresa protocolou 02 (dois) Recursos Administrativos para a petição de Renovação de Registro sob os expedientes nº 0857867/13-2 e nº 0857801/13-0, sendo o primeiro direcionado a COREC e o segundo direcionado à DICOL.
7. Na mesma data acima, a empresa protocolou 02 (dois) Recursos Administrativos para a petição de Alteração de Equipamento com Diferente Desenho e Princípio de

Funcionamento sob os expedientes nº 0856203/13-2 e nº 0858241/13-6, sendo o primeiro direcionado a COREC e o segundo direcionado à DICOL.

8. Em 20/11/2013, a Gerência de Tecnologia Farmacêutica GTFAR/GGMED emitiu o Despacho de Não Retratação para o indeferimento da petição de Renovação de Registro e da petição de Alteração de Equipamento com Diferente Desenho e Princípio de Funcionamento.
9. Em 08/05/2020, a CPROC enviou a Recorrente os fatos que motivaram o indeferimento do recurso, por meio dos ofícios nº 1437098201 e 1437099209, acessados em 13/05//2020.
10. Em 13/05/2020 a Recorrente interpôs um único recurso em 2^a Instância, sob o expediente nº 1493974/20-6.
11. A decisão de negar provimento ao recurso de primeira instância foi mantida através do Despacho nº 209/2020-GGREC/GADIP/ANVISA.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

12. O recurso administrativo pode ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, conforme dispõe o Art. 8º da Resolução- RDC nº 266, de 08/02/2019, publicada no DOU de 11/02/2019.
13. No caso em questão, a recorrente obteve ciência da decisão da GGREC, por meio das leituras dos ofícios eletrônicos nº 1437098201 e nº 1437099209 em 13/05/2020, e a interposição do recurso sob o expediente nº 1493974/20-6, em 13/05/2020, tendo sido protocolado no prazo.
14. Diante do exposto, verifica-se o atendimento das condições para prosseguimento do feito, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a Anvisa, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. Assim, com fundamento no art. 63 da Lei nº 9.784, de 29/01/1999, decidido por CONHECER do recurso, tendo em vista que estão presentes os requisitos de admissibilidade.

III. DO INDEFERIMENTO

15. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

Esta Gerência, após efetuar análise técnica, comunica o indeferimento das petições protocoladas por essa empresa, sob nº de expedientes 181108/11-8 e 181102/11-9, em 01/03/2011, que tratam de Renovação de Registro do Medicamento e Alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento do medicamento Ziclovir (aciclovir), relacionado ao processo nº 25351.031206/00-32.

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

Na ocasião da renovação de registro anterior, expediente nº 103953/06-9, foi apresentado estudo de estabilidade do creme no qual consta a empresa Nortec como fabricante de fármaco. Todavia, os documentos apresentados na renovação de registro atual bem como na petição de alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento são relacionados a um fabricante de fármaco não autorizado e não petionado pela empresa: Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co., Ltd.

A empresa enviou relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do anexo V da RDC nº 48/2009, no entanto, o dossiê de produção é relacionado a um lote piloto do medicamento produzido com fabricante de fármaco não autorizado e não petionado pela empresa.

A empresa enviou laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a um lote do produto objeto desta petição, entretanto, o laudo é relacionado a um lote piloto do medicamento produzido com fabricante de fármaco não autorizado e não petionado pela empresa.

A empresa apresentou os resultados do estudo de estabilidade acelerada concluído e estabilidade de longa duração em andamento de um lote do produto objeto destas petições, no entanto, os estudos de estabilidade são relacionados a um lote piloto do

medicamento produzido com fabricante de fármaco não autorizado e não peticionado pela empresa.

A empresa não apresentou resultados comparativos entre a distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição; em desacordo com o Art. 207 e item I do Art. 60 da RDC nº 48/2009.

Não foi apresentada a documentação do fármaco relacionada ao fabricante de fármaco autorizado (Nortec); estando em desacordo com o item I.2.2, capítulo II, anexo da RDC nº 17/2007.

Tem-se ainda que não consta solicitação de registro do IFA pela empresa Vitapan, relacionado ao fármaco aciclovir da empresa Zhejiang; estando em desacordo com os §2º e §3º do Art. 3º da IN nº 15/2009 e Art. 2º da RDC nº 57/2009.

IV. DA DECISÃO DA GGREC

16. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

17. Em sua peça recursal, inicialmente esclarece que na renovação de registro anterior (2006) foi apresentado estudo de estabilidade para a forma farmacêutica creme com os dados do fornecedor Nortec como fabricante do fármaco. Todavia, a Recorrente apresentou na renovação do registro objeto de recurso documentação relacionada ao fabricante Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co.
18. Em relação a renovação de 2006, para o primeiro fornecedor (Nortec) entende que, por não ter sido analisada a documentação, a sua renovação ocorreu de forma tácita.
19. Adiante, a Recorrente apresenta argumentações como parte de seu pedido de reconsideração do indeferimento relatando que informou que na ocasião da renovação de registro anterior (2006) foi declarado o fabricante Nortec, por ser esse o fabricante apresentado na primeira renovação de registro do produto, entretanto esta petição não chegou a ser analisada por esta Agência e entenderam sua renovação de forma tácita.
20. Participou, segunda renovação, que em virtude de novo marco regulatório oriundo da RDC nº 57/2009 e IN nº 15/09, posteriores a renovação mencionada (2006), a empresa buscou adequar o seu registro à nova legislação. Em contato com os distribuidores do fabricante Nortec, por razões comerciais, não demonstraram interesse de envio da documentação necessária para atendimento ao estabelecido em legislação.
21. Assim, para não ter prejuízos, em virtude de perda deste registro, a Recorrente buscou um novo fabricante que já se encontrava em processo de adequação à legislação. Dessa forma, apresentou na renovação do registro o novo fornecedor do fármaco: Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co. Ltd.
22. A Recorrente relata que adquiria esta matéria-prima através de seu fornecedor Pharma Nostra, sendo esse, portanto, o importador direto do referido insumo e responsável pelo pleno atendimento ao que determina a RDC nº 57/2009. Por isso, entende que houve um equívoco quanto ao fabricante do fármaco não autorizado e não peticionado pela empresa, uma vez que a Recorrente não importou ou produziu o insumo aciclovir.
23. Ainda, informou que a Pharma Nostra possuía certificado de BPF para o fabricante Zhejiang Charioteer, válido até 2014 e que também possuía o registro para comercialização do insumo.
24. Reforçou que na segunda renovação optou pela apresentação de novo fabricante Zhejiang Charioteer e fornecedor Pharma Nostra, visto o fabricante anterior não ter apresentado sua regularidade perante a legislação.
25. Assim, citou que ficou surpreendida com a decisão do indeferimento motivada pela

apresentação de um novo fabricante, devidamente registrado e em perfeito atendimento as normas regulatórias desta Agência no que tange ao fármaco em questão.

26. Em relação a apresentação de dossiê de produção e laudos analíticos de controle de qualidade de produto acabado realizado por fabricante não autorizado, a Recorrente argumentou que procedeu com todos os cuidados necessários na escolha do fabricante a ser empregado no processo de renovação de registro, seguindo com as recomendações legais de produção de lote piloto, com o objetivo de demonstrar que o novo fármaco peticionado, promoveria não somente as condições legais, mas de segurança e qualidade para a fabricação do medicamento.
27. Assim, reafirmou que o fabricante do insumo farmacêutico aciclovir, está devidamente registrado e ativo, bem como possui CBPF em sua síntese química, emitido por esta Agência e, portanto, entendeu que toda documentação, inclusive os laudos analíticos demonstrando a qualidade do produto submetido à renovação de registro, deveria ser apresentada já com o novo fabricante, o que diferente disto, segundo ela, seria incoerente e inconsequente.
28. Para corroborar com as ações propostas, informou que foi realizado estudo de equivalência farmacêutica PEQ 072/10, com a conclusão de serem equivalentes farmacêuticos, medicamento teste Ziclovir e com o respectivo medicamento referência Zovirax creme.
29. Quanto a apresentação de estudo de estabilidade com lote produzido com fármaco não autorizado e não peticionado, a recorrente reforçou o já exposto em linhas pretéritas, ou seja, o lote piloto apresentado para fins de renovação de registro do medicamento Ziclovir, foi produzido com fabricante de fármaco autorizado, peticionado e registrado pela empresa importadora.
30. Com a finalidade de demonstrar e garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do medicamento em sua forma farmacêutica, foi apresentado o estudo de estabilidade oriundo do lote piloto de Renovação de Medicamento Similar e Alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento, devidamente dentro dos limites especificados refletindo assim a qualidade do produto Ziclovir.
31. Para fins de se certificar que os limites preconizados no início do estudo de estabilidade de longa duração se mantiveram, em 17/09/2013, foram encaminhados os dados relativos à finalização dos estudos em cumprimento à RDC nº 48/2009. A Recorrente, complementou que, durante o monitoramento, os ativos não sofreram degradação e demais itens de avaliação preservaram os limites de valores estabelecidos e esperados para este medicamento (Anexo III do recurso), concluindo que o lote piloto apresentado na renovação cumpriu plenamente com requisitos de qualidade esperados e que os mesmos deveriam sim, ser apresentados com o novo fabricante proposto, por ser ele a atender os requisitos legais, conforme já mencionado.
32. Em relação a não apresentação de resultados comparativos entre a distribuição do tamanho de partícula/gotícula na condição anteriormente registrada e da nova condição, a recorrente declarou que a mudança proposta, alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento, deu-se com intuito de otimizar o processo na técnica de fabricação do produto sendo que as alterações realizadas não afetaram a qualidade e eficácia terapêutica do produto em questão. Afirmou que a etapa de preparação da suspensão do princípio ativo não foi alterada, mantendo constante os mesmos equipamentos utilizados na preparação da suspensão (tanque auxiliar e moinho coloidal).
33. Concluiu que sendo essas as etapas impactantes na alteração do tamanho da partícula, se as mesmas permaneceram inalteradas, assim como permaneceram inalteradas as condições de preparo dos excipientes elencados no processo, não há o que se falar em

alteração de tamanho de partícula. Portanto, julgou ser desnecessário apresentar resultados comparativos entre a distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição, bem como demonstrar o impacto de eventuais alterações, uma vez que nenhuma modificação na fase de preparação do ativo foi realizada.

34. Ressaltou, ainda, que durante o estudo de estabilidade acelerada, longa duração e mesmo durante o processo produtivo não foram observadas modificações aparentes nem mesmo alterações químicas que sinalizassem qualquer alteração oriunda deste quesito, tais como: Alteração do aspecto do produto, Separação de fases, Alteração do pH fora da faixa especificada, Modificação do teor do ativo e Formação de produtos de degradação acima dos limites especificados. Assim, entendendo que as condições da fase impactante, preparação do ativo, que poderia ser um indicativo de alteração do tamanho de partícula foi mantida, a execução do teste distribuição do tamanho de partícula/gotícula era desnecessária. Além disso, relatou que a equivalência farmacêutica apresentada demonstrou que o produto mante suas características e o estudo de estabilidade, os ensaios físico-químicos preservam os limites preconizados que garantem a qualidade do medicamento em questão.
35. No que se refere a não apresentação de documentação do fármaco relacionado ao fabricante autorizado Nortec, a recorrente alegou não se pode fugir da grave questão da demora de análise de documentações, entendendo que o lapso temporal entre uma petição de renovação, não analisada ao longo de cinco anos, onde se apresentou o fabricante Nortec e outra petição de renovação, onde o fabricante Nortec não mais atendia aos requisitos legais e a decisão da empresa de apresentar novo fabricante para atendimento as questões legais, a não apresentação da documentação do fármaco (Nortec) não pode ser motivadora do indeferimento, à custa de além de causar grande prejuízo ao detentor do registro estar esta agência promovendo uma grande injustiça.
36. Reafirmou que os estudos de suma importância para garantir da eficácia e segurança do produto, foram conduzidos, tais como: estudo de estabilidade acelerada e de longa duração, equivalência farmacêutica, assim como todas as análises de controle de qualidade.
37. Em relação de não haver solicitação de registro do IFA, a empresa informou que não realiza a industrialização de insumos farmacêuticos ativos e não importa diretamente o IFA aciclovir. Logo, não caberia a ela o Art. 2º da RDC nº 57/2009. Reforçou que o IFA utilizado na fabricação do medicamento Ziclovir é adquirida da empresa Pharma Nostra, devidamente qualificada perante esta Agência a qual cumpre com os preceitos estabelecidos na RDC nº 57/09 e IN nº 15/09.
38. Além das justificativas acima, argumentou que a qualidade de um produto não é alcançada por questões isoladas, mas fruto de um conjunto de medidas certificadoras de qualidade e que o indeferimento foi baseado tão somente em questões legais e não inerentes, de forma direta à qualidade do produto.
39. Por fim, realçou que realizou o pleno atendimento as demandas regulatórias no que tange ao produto acabado, não havendo no ofício de indeferimento nenhuma ressalva quanto a qualidade do produto final apresentado, todas as documentações e testes foram apresentados, devidamente aprovados, garantindo assim a qualidade plena para o consumo do medicamento.

VI. ANÁLISE

40. Ao interpor o recurso administrativo, a Recorrente apresentou alegações com o intuito de que fossem revistas as decisões de indeferimento das petições de Renovação de Registro e de Alteração de Equipamento com Diferente Desenho e Princípio de Funcionamento.

41. Em relação aos expedientes nº 0857801/13-0 e 0856203/13-2, com mesma finalidade e conteúdo deste recurso, estes foram juntados em fase recursal anterior, tendo, portanto, mesmo mérito.
42. Conforme descrito no ofício de indeferimento, a área técnica indeferiu as petições supracitadas em virtude de não apresentação de documentação relacionadas ao IFA (aciclovir) do fabricante Zhejiang Charioteer, no qual foi considerado não autorizado e não tendo havido peticionamento pela empresa.
43. Portanto, a empresa implementou alteração não solicitada por ela e não autorizada pela Agência em seu medicamento registrado. Obrigatoriamente, toda alteração realizada em um registro de medicamento, antes de ser implementada, deve ser previamente submetida à apreciação pelo agente regulador, por meio de solicitação de alteração no registro do produto, de acordo com os assuntos previstos para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de medicamentos da legislação vigente à época.
44. Assim a RDC nº 48/2009 determinava:

Capítulo XII

DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO FÁRMACO

Art. 120. Refere-se à alteração ou inclusão na rota de síntese do fármaco ou de local de fabricação do fármaco.

(...)

Seção II

Da alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco

Art. 126. Refere-se à substituição ou adição do local de fabricação do fármaco.

(...)

Art. 128. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa peticionária.

II. Perfil comparativo de impurezas entre 1(um) lote do fármaco obtido pela rota de síntese e/ou local de fabricação aprovada no registro e 1(um) lote do fármaco obtido pela nova rota de síntese e/ou local de fabricação;

III. Relatório de estudo de estabilidade de 1(um) lote do fármaco;

IV. Rota de síntese completa com produtos intermediários;

V. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do medicamento;

VI. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do fármaco;

VII. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

VIII. Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;

IX. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

X. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;

§ 1º A rota de síntese deverá conter as informações referentes aos solventes utilizados, lista de solventes residuais, polimorfismo, aos limites, quantificação e especificação de impurezas de síntese e produtos de degradação, além das informações referentes à quiralidade e proporção de isômeros.

§ 2º Deverá ser apresentada discussão relativa ao impacto de eventuais alterações do perfil de impureza e validação, ou revalidação, do método de análise para o fármaco.

Art. 129. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 128, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

V. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 130. A alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

45. Também, ressalta-se que a Lei nº 6.360/76, em seu Art. 13, já previa que qualquer modificação no produto dependeria de autorização prévia.

Art. 13 - Qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde e será desde logo averbada no registro.

46. No ofício de indeferimento, a área técnica evidenciou que o fármaco fabricado pela Zhejiang não se encontrava autorizado, visto que não havia petição pós-registro e tampouco houve evidências de peticionamento protocolado pela Recorrente para esse fim.
47. Em seu recurso de 2ª Instância, a Recorrente trouxe argumentações de que o novo fabricante do insumo (Zhejiang) estava devidamente registrado e atendia as normas regulatórias vigentes.
48. Entretanto, mais uma vez, reforça-se o entendimento dos votos nº 65/2020 e 66/2020, no qual descreve que a Recorrente se discute que houve o descumprimento da RDC nº 48/2009, pois os documentos apresentados, na renovação do registro e na petição de alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento, tais como dossiê de produção, laudo de controle de qualidade e estudo de estabilidade são relacionados a lote do medicamento produzido por fabricante de fármaco não autorizado.
49. Em relação à ausência de resultados comparativos entre a distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição, na qual julgou ser desnecessário a apresentação dos resultados, na qual a Recorrente alegou que a alteração se deu com o intuito de otimização do processo de fabricação e não afetando a qualidade e eficácia do produto, visto que os equipamentos utilizados permanecem os mesmos.
50. Entende-se não proceder a justificativa da Recorrente, visto que a RDC nº 48/2009, manifestadamente, determina em seu art. 60 que:

Art. 60. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 59, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

51. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO

ao recurso, mantendo-se os indeferimentos proferidos pela área técnica.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 29/09/2021, às 14:07, 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 **1618633** e o código CRC **55752D91**.

Referência: Processo nº 25351.918712/2021-61

SEI nº 1618633