

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria

**VOTO Nº 06/2019/DIRE3/ANVISA**

Processo nº: 25351.173126/2002-13

Empresa: Fundação para o Remédio Popular - Furp

CNPJ: 43.640.754/0001-19

Medicamento: Furp-metronidazol (benzoilmetronidazol)

Forma farmacêutica: suspensão oral

Expediente nº: 0306217/18-1

Relator: RENATO ALENCAR PORTO

**1. Relatório**

Trata-se de recurso administrativo interposto em razão do indeferimento das petições de renovação de registro e atualização de especificações e métodos analíticos do medicamento similar Furp-metronidazol (benzoilmetronidazol), suspensão oral, protocolizadas sob expedientes nº 0679463/12-7, em 20/06/2017 e nº 943830/11-1 de 26/10/2011, respectivamente.

Inicialmente, esclarece-se que a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (Gepre) iniciou a análise da renovação do registro do medicamento Furp-metronidazol pelo expediente nº 0679463/12-7. Tendo em vista que antes da sua conclusão foi protocolada nova petição de renovação, referente ao quinquênio posterior, a conclusão da análise foi realizada por meio do expediente de renovação, nº 0486769/17-1. Portanto, todas as 6 notificações de exigências nºs: 508972/14, 1119784/14-6, 0539651/15-4, 1253427/16-7, 0239073/17-6 e 1787584/17-6 foram exaradas por meio da primeira petição citada.

Em 19/03/2018, foi publicada o indeferimento da petição anteriormente citada, na edição 53/2018 do Diário Oficial do União (DOU), por meio da Resolução Específica (RE) nº 643/2018, de 15/03/2018.

Em 18/04/2018, a empresa interpôs Recurso administrativo contra a decisão sob o expediente nº 0306217/18-1.

Em 27/04/2018, foi emitido o Despacho de Não Retratação pela área técnica.

Foi publicada a prorrogação do julgamento do recurso em tela até 15/10/2017, nos termos do art. 15, § 4º e 5º, da Lei nº 9.782/99, conforme Despacho do Diretor-Presidente nº 107/2018.

Em 10/12/2017 o recurso foi sorteado para a relatoria deste Diretor.

A área técnica, após exarar 5 notificações de exigências, verificou que o método de teor (cód. MA 05027-01/B) utilizado nos estudos de estabilidade do medicamento Furp-metronidazol apresentava descrição diferente do compêndio utilizado como referência, a Farmacopéia Britânica (BP) 2005, no que diz respeito ao tamanho da coluna e às concentrações da amostra e do padrão. As diferenças relatadas pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (Gepre) foram descritas no quadro a seguir:



PARÂMETROS	BP 2009	BP 2018	FURP (BP 2005)
Coluna	Spherisorb ODS 1 250 x 4,6 mm 5 µm	Spherisorb ODS 1 250 x 4,6 mm 5 µm	Spherisorb RP 18 250 x 4,0 mm (Referência Merck, código 1.50858)
Padrão	0,008 mg/ mL	0,008 mg/ mL	0,08 mg/ mL
Amostra	0,8 mg/ mL	0,8 mg/ mL	0,08 mg/ mL

Considerando o exposto, a área concluiu que a metodologia não poderia ser considerada farmacopeica e, por esse motivo, por meio de exigência técnica, solicitou que fosse apresentada a validação analítica do método. A empresa, no cumprimento da exigência, expediente nº 2298322/17-8, informou que estava em processo de compra para aquisição de padrão de referência e coluna cromatográfica e que apenas após a chegada do material seria possível a apresentação da validação analítica. No cronograma enviado, a execução da validação se daria em abril de 2018. A Furp apresentou, ainda no cumprimento à exigência, o protocolo da validação da metodologia (PV.DFA.020 R.0) e a ordem de compra da coluna Lichrospher C18, 250 x 4,0 mm (Agilent).

A Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (Gepre), então, indeferiu a renovação devido ao não cumprimento da exigência, considerando que a aceitação das provas está condicionada à demonstração da adequabilidade do método utilizado, e que não houve comprovação que a metodologia de teor adotada, código MA 05027-01/8, é apropriada para o produto, não aceitando, também, os resultados do estudo de estabilidade. A área técnica considerou, ainda, que no método em questão, não há previsão para utilização da coluna descrita na ordem de compra apresentada pela empresa, sendo descrita no método a coluna Spherisorb RP 18 250 x 4,0 mm (Referência Merck, código 1.50858).

A empresa inicia a sua defesa relatando a importância do produto, uma vez que se trata de *“medicamento básico, ou seja, é medicamento indicado para o tratamento de giardíase e amebíase e faz parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (RENAME, 2017).”* Adicionalmente, descreve a dificuldade dos laboratórios oficiais no atendimento das demandas regulatórias, uma vez que a aquisição de bens, matérias e contratação de serviços são regidas pela Lei de Licitação 8.666/93 e depende de processos licitatórios. E acrescenta que a recorrente teria cumprido todas as exigências exaradas por esta Agência e, ainda assim, fora surpreendida pelo indeferimento do pleito.

Em relação ao motivo de indeferimento, a empresa alega que, para a elaboração do Método Analítico MA 05027-01/B, em 2007, foi utilizada a monografia para o medicamento Metronidazol suspensão oral publicada na Farmacopeia Britânica BP 2005, e que durante o desenvolvimento do método foram feitas pequenas modificações na preparação das amostras, visando deixar ambas as concentrações finais de padrão e amostras iguais.

Declara que sempre utilizou a coluna Lichrospher RP18 250 x 4.0 mm, descrita na ordem de compra apresentada no cumprimento da exigência, e que, por ser uma empresa pública, para efetuar as compras de materiais deve, obrigatoriamente, seguir as regulamentações da Lei das Licitações 8.666/93, que restringe utilizar marcas ou nomes comerciais, devendo utilizar especificações com denominações genéricas para as colunas cromatográficas. Esclarece que por essa razão foi adquirida uma coluna com características semelhantes à citada na monografia da Farmacopeia Britânica BP 2005. No método analítico MA 0 502 7-01/8 passou a constar a sugestão da Farmacopeia Britânica BP 2005 da coluna Spherisorb RP18 250 x 4.0 mm, porém a coluna adquirida pelo processo de licitação foi a da Merck código 1.50838, que corresponde à coluna Lichrospher RP18 5Nm 250 x 4.0 mm.

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria

A requerente afirma, ainda, que houve um equívoco na descrição da concentração de padrão e amostras da Farmacopeia Britânica no quadro comparativo, presente no ofício de indeferimento, já que os valores relatados no quadro referem-se ao teste para metronidazol, sendo que o correto é utilizar o teste de teor de benzoilmetronidazol. Alega que, conforme relatório de validação RV.DFA.020 R.O apresentado no recurso, comprovou que a metodologia de teor adotada é apropriada para o produto em questão e os resultados de estabilidade são aceitáveis.

A Furp conclui sua defesa argumentando sobre a situação dos laboratórios públicos, que além de estarem subordinados as normas da Anvisa, também estão subordinados às normas e princípios da Administração Pública, entre os quais estão a Lei de licitação nº 8.666/93 e a Lei de orçamentos públicos nº 4.320/64. Segundo a empresa, ao estabelecer prazo único para o cumprimento das normas sem fazer qualquer distinção entre a natureza jurídica dos laboratórios farmacêuticos (públicos ou privados), a Anvisa estaria estabelecendo tratamento igual para os desiguais. Finaliza afirmando que sempre utilizou de cronograma para atender às exigências, cumpriu os prazos e os compromissos assumidos perante a Agência, não sendo diferente nesta exigência, pois apresentou o relatório de validação da metodologia no prazo combinado.

Conforme Parecer nº 375/2018 - COREC/GGMED, a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) entende que os argumentos apresentados pela empresa em relação às dificuldades de compra dos materiais ocasionadas pelo processo licitatório são válidas. No entanto, esclarece que não há previsão legal que torne possível o tratamento de forma diferenciada os laboratórios públicos.

Ressalta, que o motivo de indeferimento foi o não cumprimento de exigência técnica, já que a validação analítica não foi encaminhada dentro do prazo para o cumprimento da exigência, estando em desacordo com a RDC 204/2005, que estabelece que o prazo de 120 dias é improrrogável e deve ser cumprido em ato único.

A Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) argumenta que apesar do equívoco na descrição da concentração de padrão e amostras da Farmacopeia Britânica no ofício de indeferimento, as diferenças em relação as colunas e a concentração do padrão entre os métodos descritos nos compêndios e o utilizado pela empresa, permanecem. Observa, ainda, que tanto a coluna prevista no método, quanto a coluna para a qual foi emitida a ordem de compra são diferentes do apresentado no compêndio atualizado. Considera que as diferenças relatadas reafirmam a necessidade de validação analítica completa para comprovação de adequabilidade do método, conforme norma que trata de validação vigente no momento do protocolo Resolução Específica RE nº 899/2003:

*“1.6. No caso de metodologia analítica descrita em farmacopéias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada validada.*

*1.7. No caso de metodologia analítica não descrita em farmacopéias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros relacionados a seguir, conforme especificado nas Tabelas 1 e 2. (...)*



A Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) esclarece que o relatório de validação apresentado no recurso não foi exaustivamente analisado junto à documentação do recurso, a fim de não transformar segunda instância em primeira. No entanto, fez algumas considerações em relação a não avaliação de diferentes colunas no parâmetro robustez. A Coordenação de Recursos cita ainda a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17/2010, já que a prática de condição não aprovada incorre em aumento do risco sanitário estando em desacordo com as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, conforme Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17/2010:

*“Art. 12. O fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada.”*

Por fim, conclui que não houve falha técnica ou ilegalidade no indeferimento, uma vez que fica comprovada a necessidade da validação analítica, a qual não foi encaminhada, dentro do prazo de 120 dias para o cumprimento de exigência estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 204/2005.

Em relação à documentação protocolada em 25/10/2018, por meio de Carta (expediente nº 035555/18-1), contendo Atualização de Informações referente à petição de Recurso Administrativo, a Corec informa que foi encaminhado CD contendo as informações já protocoladas no Aditamento de expediente nº 0506752/18-9 (20/06/2018), com informação complementar ao cumprimento de exigência. Entende que não caberia aditamento ao cumprimento de exigência, uma vez que a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 204/2005 deixa claro que esse deve ser cumprido em ato único, e o indeferimento já havia sido publicado três meses antes.

Para avaliar o impacto da ausência do produto no mercado nacional, foi realizada consulta à Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos (GIMED) sobre o risco de desabastecimento do produto no caso de sua descontinuação. A conclusão da Nota Técnica nº 171/2018/SEI/GIMED/GGFIS/DIMON/ANVISA, disponível no processo SEI nº 25351.939944/2018-57, é de que é improvável que haja desabastecimento de mercado, com médio risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento Furp-metronidazol por ser de classe terapêutica sensível e constar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ressalta que dois concorrentes do medicamento se encontram em situação de descontinuação de fabricação.

## 2. Análise

Assim, diante de todo o relato, esta relatoria concorda com a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (Gepre) e a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) quanto à necessidade de apresentação de validação completa para o método de teor utilizado pela empresa no estudo de estabilidade do produto, já que o método difere do compêndio referenciado atualizado, estando em desacordo com a Resolução Específica RE nº 899/2003, válida no momento do protocolo da petição.



No entanto, há que se considerar que foram exaradas 6 (seis) notificações de exigência para a petição, e nas cinco primeiras não foi mencionado o fato de a referência utilizada pela empresa para o método de teor utilizado no estudo de estabilidade estar desatualizada. Na quinta exigência foi solicitado que a empresa encaminhasse em um documento único todos os métodos atualizados do ativo e do produto acabado tanto do controle de qualidade quanto da estabilidade. Portanto, só após o cumprimento da quinta exigência, a área técnica verificou que o método utilizado pela empresa tinha como referência compêndio desatualizado e possuía diferenças em sua descrição.

Ressalta-se que a empresa cumpriu todas as exigências exaradas anteriormente, assim como demonstrou a intenção da apresentar o relatório de validação do método conforme solicitado. Tanto assim que, no cumprimento à exigência, a empresa apresentou cronograma cuja previsão de execução da validação era abril de 2018, além de protocolo de validação da metodologia analítica de teor de código PV.DFA.020 R e ordem de compra para a aquisição do padrão de referência da Farmacopéia Americana (USP) e da coluna cromatográfica. O relatório de validação foi apresentado no presente recurso e em aditamento ao cumprimento de exigência.

Em relação às considerações feitas pela Corec sobre a não avaliação de diferentes colunas no parâmetro robustez da validação apresentada, esta relatoria pondera que a empresa afirma utilizar apenas um tipo de coluna, que a robustez de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos, e que a de acordo com o § 2º do Art. 65 da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 166/2017 a ausência da avaliação de qualquer uma das variações pode ser justificada. Sendo assim a área técnica deve avaliar se há necessidade de verificação de diferentes colunas no parâmetro robustez do método em questão.

Quanto ao fato de a empresa estar descumprindo as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, por estar utilizando método não validado nos estudos de estabilidade do produto, as considerações da área devem ser encaminhadas à Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) para verificação e apuração de possível infração sanitária, conforme Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17/2010:

*Art. 209. Os métodos de controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis.*

*Parágrafo único. Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.*

Importante destacar que a discussão feita aqui não vislumbra contestar a necessidade da validação analítica completa para o método de teor da empresa. O objetivo da discussão é demonstrar que é razoável a aceitação da documentação apresentada, já que de acordo com Art. 2 da Lei nº 9.784, de 1999, a administração pública obedecerá, dentre outros, aos princípios da razoabilidade, proporcionalidade, interesse público e eficiência.

Assim, deve-se considerar que apenas na quinta exigência exarada foi solicitada a validação do método de teor utilizado nos estudos de estabilidade do medicamento, e que a empresa no cumprimento de exigência apresentou toda a documentação comprovando que estava tomando as providências para a apresentação do relatório de validação. Considerando, ainda, que o medicamento Furp-metronidazol, cujo apresentação, metronidazol 40mg/ml suspensão oral, está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria


Saúde, é referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), faz-se lógico a aplicação do princípio da razoabilidade, proporcionalidade, interesse público e eficiência.

### 3. Voto

Tendo em vista o cenário relatado no presente voto, entendo que a decisão da área técnica foi desprovida de razoabilidade, a qual, em conjunto com a proporcionalidade, interesse público e eficiência deveriam ser observados pela administração pública quando se pondera a medida mais justa a ser aplicada ao caso concreto.

Voto por DAR PROVIMENTO ao recurso e pelo retorno para análise da validação da metodologia analítica apresentada pela empresa e encaminhamento à Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) para verificação do não cumprimento da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17/2010 e apuração de possível infração sanitária.

Brasília – DF, 14 de janeiro de 2019.



---

RENATO ALENCAR PORTO  
Diretor  
Diretoria de Regulação Sanitária  
DIREG/ANVISA