

VOTO Nº 23/2019/DIRE3/ANVISA

Processo nº: 25351.015641/2015-72
Empresa: Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ: 58.430.828/0001-60
Insumo Farmacêutico Ativo: cefalotina sódica
Expediente nº: 0810044/18-6

Relator: RENATO ALENCAR PORTO

1. Relatório

Trata-se de recurso administrativo interposto em razão do indeferimento da petição de registro do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) cefalotina sódica, protocolizada sob expediente nº 0024096/15-6 em 08/01/2015.

Foram protocolados dois aditamentos ao processo, no primeiro, expediente nº 0131069/15-1 de 10/02/2015, foram juntados estudos de estabilidade de longa duração, zona IVB, com resultado atualizados até 12 meses, pleiteando um prazo provisório de 24 meses. No segundo aditamento, expediente nº 0403431/15-7 de 07/05/2015, foi encaminhada nova solicitação de Certificado de Boas práticas de Fabricação (CBPF) para a empresa [REDACTED], pois o indeferimento do CBPF anterior, foi publicado em 19/01/15, por meio da Resolução Específica RE nº 94/2015.

Não foi expedida Notificação de Exigência para a referida petição.

O indeferimento da petição foi publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 135 de 16/07/2018, na Resolução Específica (RE) nº 1.843 de 12/07/2018.

Em 15/08/2018, a empresa interpôs Recurso administrativo contra a decisão sob o expediente nº 0810044/18-6.

Em 27/08/2018, foi emitido o Despacho de Não Retratação pela área técnica.

O julgamento do recurso em tela foi prorrogado para 11/02/2019, nos termos do art. 15, § § 4º e 5º, da Lei nº 9.782/99, conforme Despacho do Diretor-Presidente nº 239/2018.

Em 10/12/2018 o recurso foi sorteado para a relatoria deste Diretor.

Em 20/02/2019 a empresa protocolou aditamento ao recurso expediente nº 163718/19-5

O motivo principal de indeferimento é a ausência, na petição inicial, de documentos previstos nas Resoluções de Diretoria Colegiada, RDC nº 57/2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e RDC nº 45/2013, que dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.

No ofício de indeferimento foram apontados 25 itens em desacordo com as normas citadas, conforme transcritos abaixo:

01. A petição inicial do processo, a comprovação de Cadastro do IFA na ANVISA está ausente.





Terceira Diretoria

02. Não é apresentada descrição do processo produtivo, incluindo materiais, equipamentos e condições de operação (por ex. faixas de temperatura, de pressão, de pH, de tempo, de velocidade de agitação, etc.); e dos controles em processo é enviado apenas um fluxograma, **em desacordo com o inciso b, item 5.2 do anexo I da RDC 57/2009;**

03. Não há informação sobre a existência ou não de reprocesso e sua descrição;

04. As etapas críticas não são identificadas, **em desacordo com o inciso c, item 5.2 do anexo I da RDC 57/2009;**

05. A escala de produção e rendimento de cada uma das etapas não são informadas, **em desacordo com o inciso f, item 5.2 do anexo I da RDC 57/2009;**

06. Não há informações sobre o reuso de materiais e/ou solventes;

07. Não consta da documentação técnica descrição dos equipamentos utilizados na linha de produção de todo o processo produtivo, capacidade, número de identificação (TAG) em acordo com fluxo de produção

08. Os materiais de partida não foram justificados, seus fornecedores e respectivos locais de fabricação não foram listados; Conforme já citado, não fica clara qual a proposta de materiais partida da empresa.

09. Não foram apresentadas as especificações dos materiais de partida e demais matérias-primas, inclusive materiais e solventes reutilizados, utilizados no processo, **em desacordo com o inciso e, g do anexo I da RDC 57/2009.**

10. Não há informações específicas sobre controle de etapas críticas e intermediários; não foram apresentadas discussões acerca da formação, destino ou eliminação de impurezas e a formação das especificações de cada intermediário, ou do processo de esterilização, **em desacordo com inciso d, item 5.2 da RDC 57/2009.**

11. O método de esterilização não foi apresentado ou justificado;

12. Não foi apresentada a descrição completa do processo de esterilização, ou validação deste processo, ou quaisquer outros estudos que comprovem a adequação do processo de esterilidade como estudos de compatibilidade e integridade dos filtros, testes de desafio.

13. Na especificação proposta pela empresa existe o controle individual de impurezas não mencionadas nesta seção, [REDACTED]

[REDACTED] A empresa não apresenta justificativa ou estratégia de controle para estas impurezas.

14. Não foi apresentado ou discutido perfil de impurezas potenciais e observadas, considerando todas as impurezas possíveis dentro do processo produtivo e impurezas de degradação. A origem e destino de cada impureza dentro do processo produtivo, assim como o ponto de controle e limites destas impurezas (ex. intermediários, IFA) não foram especificados, **em desacordo com o item 5.2.2 da RDC 57/2009.**

15. Não foram propostas ou discutidas possíveis rotas e produtos de degradação do IFA; **em desacordo com o item 5.2.2 da RDC 57/2009.**

16. Não constam do documento possíveis impurezas elementares incluídas deliberadamente no processo produtivo, **em desacordo com o item 5.2.2 da RDC 57/2009.**

17. Não houve discussão quanto a possível contaminação de benzeno a qual os solventes orgânicos utilizados são sujeitos, e os controles aplicados, **em desacordo com o item 5.2.2 da RDC 57/2009.**

18. Os limites e testes para impurezas constantes da especificação não foram justificados.



19. A validação de metodologia para impurezas não foi feita para as impurezas [REDACTED] constantes da especificação em desacordo com o item 5.3.3 da RDC 57/2009.

20. A validação da metodologia analítica pra substâncias relacionadas está em desacordo com o trazido pela RE 899/2003, não é apresentada a validação para as impurezas [REDACTED].

21. Não foi apresentada validação da metodologia analítica para teor, em desacordo com o item 5.3.3 da RDC 57/2009:

22. São enviados laudos de análises de 2 (dois) lotes, e não três, em desacordo com o item 5.3.2 da RDC 57/2009.

23. Não foram enviadas informações ou caracterização dos padrões do IFA ou das impurezas utilizados na validação da metodologia analítica, em desacordo com a RE 899/2003, vigente a época do protocolo da petição.

24. Não é possível verificar a adequação do rótulo a RDC 69/2014 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

25. Não foram apresentados estudos de degradação forçada e fotoestabilidade do IFA, em desacordo com Art. 36 e 40 da RDC 45/2009, que dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.

Em recurso, a empresa argumenta que o insumo farmacêutico ativo (IFA) cefalotina sódica é utilizado em medicamentos de extrema relevância para o Sistema de Saúde, sendo indubitável a importância deste produto e do processo citado.

Afirma que é função institucional da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a promoção e proteção à saúde pública, devendo conter situações que podem ensejar em risco sanitário ou nocividades. Neste sentido a empresa expõe que caso não obtenha o registro sanitário do IFA, restará impossibilitada de fabricar e comercializar o produto acabado.

Segundo a recorrente, o insumo farmacêutico ativo (IFA) é fabricado por empresa já conhecida, que possui controle de qualidade e elevado padrão de rigor no processo de produção, de maneira que não haverá qualquer risco sanitário ou impacto negativo no produto acabado.

Alega que apresentou vasta documentação técnica e que o insumo atende a todos os critérios técnicos e regulatórios para concessão de seu registro sanitário e por isso não concorda com o indeferimento.

A empresa considera que todos os itens constantes na motivação de indeferimento do pedido de registro poderiam facilmente ser sanados por intermédio de formulação de exigência, e que não foi oportunizada a empresa qualquer possibilidade de esclarecer os motivos que ensejaram a decisão tomada, conforme art. 3º da Lei nº 9784/1999; e art. 2º da Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 204/2005.

Afirma ainda que o registro do insumo farmacêutico ativo (IFA) em questão é uma exigência que foi introduzida no ordenamento jurídico somente na Instrução Normativa IN nº 03/2003, e que teria cumprido todos os requisitos necessários para se adequar ao novo marco regulatório.



2. Análise

A recorrente alega ter apresentado vasta documentação para demonstrar que se trata de insumo seguro, eficaz e de qualidade, no entanto deixou de apresentar relação extensa de documentos previstos na RDC nº 57/2009, alguns dos quais essenciais para a análise de qualidade do insumo farmacêutico ativo (IFA), como os referentes aos processos de fabricação e controles de matérias primas do processo. No recurso a empresa não contestou nenhum dos 25 itens que motivaram o indeferimento do processo.

O indeferimento sem emissão de exigência visa racionalizar a análise de modo a atender de maneira mais eficiente e econômica a avaliação das petições e alcançar a eficácia e efetividade das normas, segundo papel da Anvisa. A ausência de documentação obrigatória para a protocolização de petição de registro de insumo farmacêutico ativo, impede o atendimento de condições e requisitos materiais para constituição regular do processo administrativo. Assim, sem a observância integral dos pressupostos ditados pelas normas, no caso a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 57/2009, qualquer demanda neste sentido carece de fundamento, devendo ser objeto de indeferimento, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº. 204/2005:

§ 2º As exigências referidas neste artigo deverão observar as seguintes diretrizes:

I - as petições ao serem analisadas pela área competente, somente poderão ser passíveis de diligências com vistas a informações e esclarecimentos sobre a documentação instruída quando do seu protocolo, com a remessa de exigência técnica ao interessado, ou seu responsável;

II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.

Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.

Dessa forma, a alegação da empresa de que teria cumprido todos os requisitos necessários para se adequar ao novo marco regulatório não é correta. Observa-se, ainda, que a norma técnica que estipula os documentos mínimos comprobatórios, para o registro de insumo farmacêutico ativo (IFA), é a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 57/2009, sendo a cefalotina sódica introduzida na lista de adequação trazida pela Instrução Normativa nº 03/2013, ou seja, dois anos antes do protocolo do presente pedido.

Quanto a argumentação da recorrente de que o insumo que se pretende registrar é produzido por empresa já conhecida, possuindo controle de qualidade e elevado padrão de rigor no processo de produção, a Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos (Coifa)



esclareceu que a cefalotina sódica, fabricada pela [REDACTED] não possui registro nesta Agência.

Assim, no processo de registro do medicamento, nº 25351.323700/2013-98, constam autorizados dois fabricantes de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA): [REDACTED]. A empresa obteve o deferimento da concessão de registro para IFA do primeiro fabricante [REDACTED], processo nº 25351.113572/2015-21, em 07/05/2018. Dessa forma, o indeferimento do registro de IFA do fabricante [REDACTED], objeto deste recurso, não impede a fabricação do medicamento cefalotina sódica, pó injetável de 1g.

Em reunião com essa Diretoria, no dia 04/02/2019, e no aditamento protocolado em 20/02/2019 (expediente nº 163718/19-5), a recorrente informou que solicitou petição de inclusão da fabricante de fármaco [REDACTED] (expediente nº 0384811/13-6), em 15/03/2013, no processo do medicamento genérico cefalotina sódica, da empresa Blau Farmacêutica S.A. (processo nº 25351.323700/2013-98). Para essa petição a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (Gepre) exarou duas notificações de exigência, nas quais, segundo a empresa, continham inclusive itens que motivaram o indeferimento da petição objeto do recurso em tela. O deferimento da petição de inclusão de fabricante de fármaco foi publicado em 04/09/2017.

A Blau argumentou que, o mesmo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) foi objeto de análise pela Anvisa, em petição-pós registro de inclusão de fabricante de IFA e em Inspeção de Boas Práticas de Fabricação para certificação, ambos com resultado de aprovação. A empresa alegou ainda que na motivação da decisão de indeferimento, encaminhada pelo Ofício nº 0501882180/2018, ficou aduzido que algumas informações ou dados não estavam claros para o técnico que estava analisando o pleito e que o mesmo decidiu pelo indeferimento sem exarar exigências para esclarecimentos adicionais que se fizessem necessários.

Ressalta-se que, a documentação e o objetivo das análises, de petição pós-registro de medicamentos, inspeção para certificação de Boas Práticas de Fabricação e registro de insumo, são diferentes. Portanto, a aprovação de uma petição de registro ou pós-registro de medicamento com o fármaco do fabricante em questão, ou a concessão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação para aquele fabricante, não significa que o fármaco atende aos requisitos para o registro de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA).

Essa Diretoria questionou a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) e a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE) sobre o fluxo de análise para petições de registro e pós-registro que contenham fármacos listados nas Instruções Normativas IN nº 15/2009 e IN nº 03/2013. Foi informado que a GEPRE e a GRMED fazem uma análise mínima dos dados do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) apresentados nas petições de registro e pós-registro, de forma a assegurar que se trata do mesmo fármaco a ser registrado e que o fabricante do medicamento tem condições de controlar adequadamente a qualidade daquele fármaco.

A Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA) analisa a documentação do arquivo mestre da droga (DMF), inclusive a parte sigilosa, para verificar principalmente se a empresa fabricante do IFA controla a fabricação, de forma a produzir um insumo com qualidade dentro da especificação proposta. A decisão em relação aos DMF's, avaliados pela COIFA, é disponibilizado em um banco de dados, atualizado a cada 15 dias.

A Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 57/2009, que dispõe sobre o registro de fármacos, abrange mais itens relativos ao processo produtivo do IFA, quando comparada as



normas para registro e pós-registro de medicamentos, sendo estes itens os que se encontram na parte fechada do arquivo mestre da droga (DMF). Somente com a análise dessa documentação é possível ter acesso a informações importantes, como o controle de impurezas durante o processo de síntese. O registro de fármacos tem o objetivo de aprimorar o controle da qualidade desses produtos no país.

Assim, as decisões divergentes podem ser justificadas pela diferença normativa das áreas. A resolução para registro de fármacos possui mais requisitos técnicos relativos ao Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), sendo mais próxima da prática internacional. Todas as outras Agências possuem normativa específica para fármacos, cujos requisitos se aproximam ao preconizado na legislação vigente.

Sobre o fato de a petição pós-registro do medicamento ter sido deferida antes da análise do registro do fármaco pela Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA), as Gerências de registro e pós-registro, esclareceram que, no fluxo vigente anteriormente, para os insumos que constam na Instrução Normativa IN nº 03/2013, era necessário apenas a solicitação de registro de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), para o deferimento das petições. Segundo as áreas, o fluxo foi modificado e atualmente as decisões sobre as petições de registro e pós-registro aguardam a análise do registro do IFA pela COIFA.

Portanto, de forma a evitar uma duplicidade de análise, o arquivo mestre da droga (DMF), objeto de registro de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) não é analisado de forma exaustiva pelas áreas de registro e pós-registro de medicamentos, para os fármacos listados nas Instruções Normativas IN nº 15/2009 e IN nº 03/2013. Então, para processos que contenham os citados fármacos, as áreas de registro e pós-registro de medicamentos analisam a documentação da farmacêutica e a área de registro de fármacos analisa a documentação da farmoquímica.

Em relação a alegação de que não foi exarada exigência para esclarecimentos adicionais, conforme já discutido no presente voto, a empresa não apresentou documentação claramente prevista na Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 57/2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA).

Adicionalmente, informo que a citada Resolução de Diretoria Colegiada, RDC nº 57/2009, está em revisão. A proposta é que haja uma legislação única para todos os fármacos, centralizando a análise de todos os DMFs (drug master file), submetidos na Agência, na Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA), corroborando para a harmonização das decisões, e incluindo na norma, além dos documentos já solicitados, itens que faltam para o atendimento do Common Technical Document (CTD) do ICH - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, sem prejuízo das análises de registro de medicamento e da inspeção de insumo. Ressalta-se, ainda, que foi formado um Grupo de Trabalho (GT) Anvisa – Setor Regulado para discussão das propostas mencionadas.

Dessa forma, considerando que o escopo de análise, as legislações, a documentação e os requisitos das áreas de inspeção, registro e pós-registro de medicamentos e registro de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) são diferentes e se complementam; que a empresa não apresentou documentação claramente prevista em legislação para o registro de IFA; e, que o outro fabricante de IFA aprovado para o medicamento possui registro, não sendo portanto o presente indeferimento causa para desabastecimento; conclui-se, que o recurso interposto pela empresa não comprovou que houve ilegalidade do ato e nem erro técnico no indeferimento da referida petição.



3. Voto

Diante do exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO, nos termos do presente voto.

Brasília – DF, 11 de março de 2019.



RENATO ALENCAR PORTO
Diretor
Terceira Diretoria
DIRE3/ANVISA