



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA**

RELATÓRIO E VOTO Nº 12/2019/4ª Diretoria/ANVISA

Empresa: Laboratório Teuto Brasileiro S/A.

Medicamento: Conjuntinol - Cloridrato de Olopatadina

Forma Farmacêutica: solução oftálmica

Processo nº: 25351.637282/2014-43 - 25351.689467/2014-40

Expediente nº: 0450721/18-5 - 0442524/18-3

Assunto: Registro de Medicamento Similar e Genérico Clone

RELATÓRIO:

Trata-se de recurso administrativo em razão do indeferimento da petição de registro do medicamento similar referente ao produto Conjuntinol e do medicamento genérico clone, cloridrato de olopatadina, solução oftálmica.

Sob o expediente nº 0943322/14-8 em 17/10/2014, foi protocolada a petição de Registro do Medicamento Similar referente ao produto Conjuntinol e em 12/11/2014, a empresa protocolou a petição de Registro de Medicamento Genérico Clone para o produto cloridrato de olopatadina sob o expediente nº 1017389/14-7.

Foi expedida pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) notificação de exigência nº 2263490/17-8 de 06/12/2017 para a petição de Registro de Medicamento Similar.

Em 07/05/2018, foi publicada, no Diário Oficial do União (DOU), por meio da Resolução Específica (RE) nº 1125/2018, de 03/05/2018, os indeferimentos da petição de Registro de Medicamento Similar e da petição de Registro do Medicamento Genérico Clone.

Os motivos do indeferimento do pedido de registro do medicamento matriz foram comunicados à empresa detentora de seu registro (Laboratório Teuto Brasileiro S/A) por meio do Ofício nº 0319996187, enviado pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) em 24/04/2018 e recebido e lido pela empresa em 07/05/2018. Já os motivos para o indeferimento do pedido de registro do medicamento clone foram apresentados à recorrente por meio do Ofício nº 0320270184, também expedido pela GRMED em 24/04/2018, recebido e lido pela empresa em 07/05/2018.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

Em 05/06/2018, a empresa Laboratório Teuto Brasileiro S/A interpôs recurso administrativo contra o indeferimento do pedido de registro do medicamento matriz sob o expediente nº 0450721/18-5. Em 04/06/2018, por meio do expediente nº 0442524/18-3, foi protocolado, pela recorrente, recurso administrativo para o medicamento clone. Naquela ocasião, a recorrente enviou, entre outros documentos, declaração de vínculo do processo do medicamento clone com o processo do medicamento matriz, reiterando o vínculo entre os dois processos.

Foram os seguintes os itens de indeferimento:

1. Reprovação do fabricante de IFA principal e, consequentemente, dos estudos de estabilidade do produto acabado e do estudo de equivalência farmacêutica;
2. Redefinição do material de partida;
3. Ausência de verificações analíticas;
4. Não apresentação de validação analítica do método de determinação de conteúdo de conservantes do medicamento;
5. Protocolo insatisfatório do estudo de estabilidade em uso.

ARGUMENTAÇÃO DA RECORRENTE - SUSTENTAÇÃO ORAL

ANÁLISE

Informa-se que a norma de registro vigente à época do protocolo (17/10/2014) era a RDC 17 de 2007.

Passamos à análise dos fatos:

- 1. Reprovação do fabricante de IFA principal e, consequentemente, dos estudos de estabilidade do produto acabado e do estudo de equivalência farmacêutica.**



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

Na petição de registro inicial, foram propostos dois fabricantes de fármaco: Centaur Pharmaceuticals Private Limited (fabricante principal) e Enalteclabs Private Limited (fabricante alternativo). No entanto, em cumprimento de exigência, foi informado que a empresa fabricante de IFA Centaur Pharmaceuticals Private Limited interrompeu a produção do cloridrato de olopatadina por necessidade de revisão em sua documentação relacionada à produção deste IFA. Com isso, não foram cumpridos os itens 1-8 e 19 da notificação de exigência 2263490/17-8 para este fabricante do IFA. Como consequência, o fabricante principal foi reprovado, o que levou à reprovação também do estudo de estabilidade dos três lotes do medicamento fabricado com o IFA proveniente da Centaur Pharmaceuticals Private Limited e do estudo de equivalência farmacêutica, o qual foi realizado com o medicamento produzido utilizando o IFA fabricado pela Centaur Pharmaceuticals Private Limited. Desse modo, a área técnica concluiu que os itens “I” e “j” do tópico 1 do capítulo II do anexo da RDC 17 de 2007 não foram cumpridos.

A recorrente argumenta que, se a Anvisa tivesse cumprido o prazo máximo para deliberação de petições de registro disposto na Lei 6.360 (um ano) ao invés de ter dispendido 4 anos, ambos os fabricantes de IFA teriam sido aprovados. A afirmação da empresa de que atendeu aos requisitos mínimos exigidos por esta agência à época do protocolo da petição de registro, não é verdadeira, posto que, observando os itens 1-8 e 19 da notificação de exigência, nota-se que a análise técnica foi realizada à luz das normas vigentes à época do protocolo da petição de registro.

Desse modo, verifica-se que, diferentemente do alegado pela empresa, os fabricantes do IFA não atendiam às legislações vigentes à época do protocolo e, portanto, não é cabível afirmar que seriam aprovados caso a petição de registro em tela tivesse sido analisada em até um ano após o protocolo.

Destaca-se que apenas os itens 1 (material de partida) e 6 (verificação dos métodos farmacopeicos) da notificação de exigência não estavam dispostos nas normas vigentes à época do protocolo. Porém, entende-se que a área técnica solicitou essas informações por julgá-las importantes para a demonstração da qualidade do medicamento em tela. Ademais, ao fazer uso da exigência para solicitar essas



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

informações, foi dada a oportunidade à empresa de apresentá-las. Logo, não houve ilegalidade no solicitado em exigência.

A requerente apelou que a “Agência jamais poderia desconsiderar os documentos da Empresa em razão da alteração do fabricante do IFA (principal para alternativo)”. Ora, não estando a documentação do IFA satisfatória, obviamente toda a documentação obtida a partir desta resta comprometida, ou seja, se o fabricante principal do IFA não foi aprovado, não há que se falar em aprovação da documentação de tecnologia farmacêutica do produto acabado manufaturado com tal IFA, posto não ser possível garantir a qualidade de produto. Isso justifica o fato de a área técnica ter explicitado, em seu ofício de indeferimento, que não considerou os estudos de estabilidade do produto acabado obtido com o IFA da empresa Centaur Pharmaceuticals Private Limited.

A recorrente argumentou “que os dados relacionados aos três lotes fabricados com o fabricante principal do IFA e o estudo de equivalência farmacêutica apresentado também atestam a qualidade do produto em si como um todo, ou seja, da formulação, do processo de produção, do local de fabricação do medicamento”. No entanto, de acordo com a norma de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, a RDC 17 de 2010, em seu artigo 5º, inciso XXIII, o processo de fabricação de um medicamento engloba todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados. Portanto, é preciso garantir, também, que os materiais empregados possuem qualidade adequada, o que não pode ser atestado para o IFA sintetizado pela empresa Enalteclabs Private Limited. Como resultado, ao contrário do afirmado pela recorrente, não é possível garantir a qualidade do produto acabado em questão.

A recorrente também apelou que a Anvisa não deve “desmerecer estudo de equivalência farmacêutica devidamente aprovado [...] apenas porque o fabricante do IFA utilizado naquele lote interrompeu à sua produção”. Aqui convém esclarecer que o estudo foi reprovado não porque o fabricante do IFA interrompeu sua produção, mas sim porque, para tal fabricante, os requisitos de tecnologia farmacêutica vigentes à época do protocolo não foram atendidos.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

Ainda no recurso, consta a seguinte argumentação: “para as petições relacionadas ao pedido de inclusão de um novo fabricante de insumo ativo para os medicamentos, novo estudo de equivalência farmacêutica não é exigido, conforme disposto no item 1C da RDC 73/2016.” Ressalta-se que a norma de pós-registro vigente à época do protocolo era a RDC 48 de 2009, não a RDC 73 de 2016, citada pela requerente. A despeito disso, tanto a seção II da RDC 48 de 2009 quanto a tabela 1 do anexo I da RDC 73 de 2016, os quais tratam da inclusão de novo fabricante de IFA, não requisitam o estudo de equivalência farmacêutica. Porém, é importante ponderar que, nos casos previstos nas normas de pós-registro, a comparação do novo fabricante de IFA é realizada sobre um fabricante previamente aprovado, o que não corresponde ao caso em tela.

Outra argumentação recursal da empresa se refere ao fato de a RDC 17 de 2007 não exigir que seja apresentado estudo de estabilidade de três lotes e estudo de equivalência farmacêutica para o produto manufaturado com o IFA da fabricante do fármaco adicional e que se a área técnica aventasse essa necessidade deveria ter solicitado por meio de outra notificação de exigência. De acordo com a recorrente, o não envio da segunda exigência, nesse caso, contraria a Orientação de Serviço 2/2012/GGMED/Anvisa e o artigo 39 da Lei 9.784.

Ressalta-se que o artigo 39 da Lei 9.784 atribui à Agência a prerrogativa de expedir ou não intimação. Ou seja, não há obrigatoriedade de a Anvisa ter que emitir exigência para, então, poder indeferir um pleito. Tendo a área técnica concluído sua análise com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados, há respaldo legal para o indeferimento (sem emissão de outra exigência).

Ademais, ao ter ciência de que o fabricante inicialmente proposto como principal interrompeu a fabricação do IFA, caberia à própria requerente ter submetido documentação necessária, de acordo com a norma de registro vigente à época do protocolo, para que outra fabricante do IFA pudesse ser registrada como principal. O que não foi feito. Isso porque, a RDC 17 de 2007 era clara quanto aos documentos a serem apresentados para o fabricante de IFA principal. Não havendo mais o fabricante principal inicialmente proposto, os requisitos mínimos da norma não foram atendidos. É certo que para continuar atendendo aos requisitos da RDC 17 de 2007, a solicitante deveria ter apresentado a documentação obrigatória para um novo fabricante de IFA.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

principal. Ao contrário do alegado em recurso, não é função da agência requisitar que documentação obrigatória seja apresentada. Realizar tal solicitação por meio da ferramenta exigência extrapolaria os limites legalmente estabelecidos para tal ferramenta no inciso V do artigo 2º da RDC 204 de 2005.

2. No item 1 da notificação de exigência, foi solicitada a redefinição do material de partida para ambas as empresas fabricantes.

Em detrimento de redefinir o material de partida, e consequentemente a rota de síntese, a solicitante, na página 11 do cumprimento de exigência, apenas apresentou o fluxograma da rota de síntese desse material de partida (sem os respectivos nomes químicos nem descrição das etapas de síntese), juntamente com um certificado de análise do material de partida (sem descrição de especificação e métodos analíticos).

Ademais, na página 12 do cumprimento de exigência foi reapresentada a rota de síntese do IFA, a qual tem início no mesmo material de partida proposto na petição inicial. Isso reforça que o material de partida não foi redefinido.

De acordo com a área técnica, além de não ter sido redefinido o material de partida, a ausência de detalhes da rota de síntese completa (a partir de um material de partida adequado) e das especificações e métodos analíticos para o controle de qualidade do IFA considerando uma rota de síntese adequada, impossibilita garantir a qualidade do IFA sintetizado pela empresa Enalteclabs Private Limited. Assim, em seu ofício de indeferimento, a área técnica pontuou que, para a fabricante do material de partida, não foram apresentados os dados requisitados nos itens 1.2.2.3.1, 1.2.2.3.2, 1.2.2.3.3 e 1.2.2.3.4 5 do tópico 1 do capítulo II do anexo da RDC 17 de 2007.

Porém, considerando que no item 1 da notificação de exigência, foi cobrado apenas o item 1.2.2.3.2 5 do tópico 1 do capítulo II do anexo da RDC 17 de 2007 a área técnica decidiu por reverter esse motivo de indeferimento. Mesmo com a reversão deste item não foi possível retratar o indeferimento.

3. Ausência de verificações analíticas solicitadas em exigência

No item 12 da notificação de exigência, foi solicitada a apresentação de verificação analítica dos métodos empregados pela empresa fabricante do medicamento no controle de qualidade do fármaco e do produto acabado



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

Contrariando o solicitado, no cumprimento de exigência foi apresentada verificação analítica apenas para os métodos de doseamento e determinação de impurezas no produto acabado. Isso porque as outras verificações analíticas não foram executadas pela solicitante, logo a empresa não dispunha da documentação para apresenta-la.

Desse modo, a não apresentação da verificação analítica, conforme o solicitado em exigência, e a implementação de métodos compendiais sem a devida verificação fere o dispositivo normativo de boas práticas de fabricação. Ademais, a ausência de verificações analíticas tornam questionáveis os resultados analíticos obtidos com os respectivos métodos e, consequentemente, todos os estudos apresentados que os envolvam.

A recorrente apelou que, observando a hierarquia das normas, apenas a norma mais específica, a RE 899 de 2003, deve ser considerada, não a RDC 17 de 2010. No entanto, ambas as normas estão no mesmo nível hierárquico de regulamentação na Anvisa. Ademais, observa-se que o disposto no item 1.6 do anexo da RE 899 de 2003 e no parágrafo único do artigo 209 da RDC 17 de 2010 não são contraditórios, mas sim complementares. Desse modo, não há que se aventure o não cumprimento do disposto na norma de boas práticas de fabricação de medicamentos em relação à necessidade de verificação de métodos analíticos farmacopeicos.

A recorrente ainda apela que, no anexo IV da peça recursal, está apresentando as devidas verificações analíticas solicitadas em exigência para os métodos empregados no controle de qualidade do fármaco e do produto acabado pela empresa fabricante do medicamento. Ressalte-se que a avaliação de tais documentos tem total guarida e validade na etapa de análise e não em fase recursal, uma vez que sua admissão transformaria a segunda instância em primeira. Portanto, os documentos não foram analisados neste momento. Convém ponderar que, como foi muito bem esclarecido no ofício de indeferimento, a requerente não cumpriu com o solicitado em exigência.

4. Não apresentação de validação analítica do método de determinação de conteúdo de conservantes do medicamento

No item 15 da notificação de exigência, foi solicitada a inclusão do ensaio de determinação de conteúdo de conservantes no controle de qualidade do produto acabado



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

No cumprimento de exigência a empresa realizou o solicitado e incluiu o ensaio (desenvolvido internamente) no controle de qualidade do produto acabado. Porém, como não foi apresentada a correspondente validação analítica, a área técnica entendeu que o disposto no item 1.2.3.1 do tópico 1 do capítulo II do anexo da RDC 17 de 2007 não foi cumprido.

A recorrente argumentou que apresentou no anexo V da peça recursal a validação do método de determinação do conteúdo de conservantes do produto acabado. A recorrente apelou que esse ensaio não era exigido pela agência à época em que o protocolo ocorreu. Porém, isso não dirime o fato de que um método analítico desenvolvido internamente deve ser validado, conforme o disposto no item 1.7 do anexo da RE 899 de 2003.

Por outro lado, convém ponderar que, no item de exigência em tela, a área técnica claramente requisitou apenas a reapresentação da especificação contendo o ensaio de determinação do conteúdo de conservantes. Não foi solicitado, nem ficou claro na exigência, que deveria ser apresentada também a descrição do método e a respectiva validação analítica. Assim, fazendo uso do princípio da razoabilidade, a Corec entendeu que o presente motivo de indeferimento poderia ser revertido. No entanto, a reversão deste item não é capaz de alterar a sugestão de negar provimento ao recurso.

5. Protocolo insatisfatório do estudo de estabilidade em uso

No item 16 da notificação de exigência, foi solicitada a apresentação do estudo de estabilidade em uso do medicamento, de modo a definir o prazo de validade após aberto do produto.

No cumprimento de exigência, foi apresentado o protocolo de estudo de estabilidade em uso para o medicamento. No entanto, tal protocolo foi considerado insatisfatório pela área técnica. Isso porque a empresa propôs a realização do estudo de esterilidade quando deveria ter sido proposta a contagem microbiológica (posto que o produto foi aberto) e porque a empresa propôs a condução do estudo por 30 dias quando o uso previsto em bula é de cerca de 45 dias.

No recurso, junto ao anexo VI da peça recursal, a requerente apresentou o protocolo do estudo de estabilidade em uso alterando o teste de esterilidade para o teste



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
QUARTA DIRETORIA

de contagem microbiológica. Ressalte-se que a avaliação de tal documento tem total guarida e validade na etapa de análise e não em fase recursal, uma vez que sua admissão transformaria a segunda instância em primeira. Portanto, o documento não foi analisado neste momento.

Em relação à duração do estudo de estabilidade em uso, no recurso, a recorrente apresentou algumas justificativas com base nas informações da bula do medicamento de referência para dar suporte à seleção de 30 dias de duração. De acordo com o despacho de não retração, a área técnica considerou as justificativas plausíveis e retratou esta parte do motivo de indeferimento. Fosse esse o único motivo de indeferimento, por razoabilidade, a matéria poderia retornar para análise. No entanto, a reversão deste item não é capaz de alterar a sugestão de negar provimento ao recurso.

VOTO

Pelas razões expostas acima, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO aos recursos acatando os Pareceres nº 314/2018 e 315/2018 da COREC/GGMED.

É o entendimento que submeto à apreciação dos demais Diretores.

Brasília/DF, 12 de fevereiro de 2018.


Fernando Mendes Garcia Neto

Diretor – Quarta Diretoria