

VOTO Nº 26/2019/2019/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.903582/2019-47

Empresa: EMS S. A.

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Medicamento: cloridrato de bupropiona

Forma farmacêutica: comprimido revestido de liberação prolongada

Processo nº: 25351.083831/2010-94

Expediente nº: 0285124/18-5

RELATÓRIO

Trata-se do recurso interposto pela empresa EMS S.A. contra a decisão de indeferimento da petição de Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada referente ao medicamento genérico cloridrato de bupropiona, comprimido revestido de liberação prolongada.

Não foi exarada Notificação de exigência para a referida petição. Em 12/03/2018, foi publicado o indeferimento da petição no Diário Oficial do União, por meio da Resolução Específica (RE) n. 578/2018, de 08/03/2018.

Importante informar que o protocolo da petição se deu em 22/12/2015, ou seja, sob a vigência da Resolução RDC n. 48/2009, que dispunha sobre a realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos.

A Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE), elencou dois motivos principais para o indeferimento. Foram verificados outros motivos, mas que poderiam ser exaradas exigências técnicas caso não existissem os tais itens principais.

Em resumo, os itens que restaram como itens de indeferimento da petição são os seguintes: (1) não apresentação de estudo de bioequivalência (BE) para a inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada com alteração moderada de processo de produção e (2) lote-piloto do medicamento produzido no local de fabricação proposto com tamanho maior do que o tamanho máximo registrado.

A GEPRE informou que a requerente não apresentou estudo de bioequivalência sob a justificativa de que a inclusão do local de fabricação proposto para o medicamento resultaria somente em alteração menor do processo de produção, com inclusão de equipamento com mesmos desenho e princípio de funcionamento.

Contudo, a área técnica ressaltou que, após análise do dossiê de produção do lote-piloto apresentado para instrução do pleito e, em comparação desse dossiê com os dossiês apresentados por ocasião do pedido de registro do medicamento e com os dossiês enviados por meio do Histórico de Mudanças do Produto (HMP), constatou-se que houvera alteração na malha empregada na etapa após a granulação (de malha lisa de 1,5 mm para malha raladora de 2 mm), bem como alteração na malha utilizada para normalização do excipiente estearato de magnésio (de malha 40 mesh para malha de 1,0 mm ou 18 mesh).

Segundo a GEPRE, essas alterações de malha podem ter impacto negativo sobre a liberação do produto e, conforme o documento "Orientações para alterações pós-registro em medicamentos sintéticos", de 25/09/2014, publicado durante a vigência da Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 48/2009, as alterações de malha são consideradas como mudanças moderadas de processo de produção.

Ainda de acordo com a área técnica, a alteração do tamanho de partículas pré-compactação pode influenciar em características do comprimido, tais como a dureza e a desintegração, por influenciar no grau de deformação granular, que age, por sua vez, sobre a estrutura intergranular do comprimido, sendo que a modificação na desintegração pode exercer influência na velocidade de liberação do insumo farmacêutico ativo (IFA) *in vivo*, especialmente em um comprimido de liberação prolongada – como é o caso do medicamento ora em debate.

Foi esclarecido pela área técnica, no ofício de indeferimento, que a RDC nº 48/2009, vigente à época do protocolo do pleito, previa, em seu art. 35, inciso VII, a apresentação de estudo de bioequivalência para inclusão ou alteração de local de fabricação de medicamento de liberação modificada. O mesmo art. 35 da referida RDC previa ainda, em seu § 2º, que o estudo de bioequivalência não precisava ser apresentado quando a alteração ou inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação modificada não resultasse em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultasse em alteração menor de processo produtivo, ou resultasse na alteração ou inclusão de equipamento com mesmos desenho e princípio de funcionamento. Portanto, como a inclusão de local de fabricação proposta pela empresa contemplava alteração moderada de processo de produção, a petição de inclusão pós-registro em debate não podia ser enquadrada em um dos casos passíveis de dispensa de apresentação de estudo de bioequivalência.

Dessa forma, a GEPRE concluiu que não se justificava o não envio de estudo de bioequivalência pela empresa para a devida instrução de seu pleito e que, por esse motivo, a petição foi considerada como reprovada, no que diz respeito à bioequivalência.

No recurso, a empresa informou que protocolara, em 2015, a petição de Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada para sua unidade fabril localizada em Manaus/AM, considerando as petições pós-registro de 2012 ainda pendentes, à época, de análise pela Anvisa, a saber, Inclusão no tamanho do lote superior a dez vezes (expediente nº 0908051/12-1) e Atualização de especificações e métodos analíticos (expediente nº 1025550/12-8).

A recorrente ressaltou que a Agência não teria observado, para a análise dos pleitos, a ordem cronológica de protocolização das petições, deixando de cumprir o princípio da economia processual, segundo o qual se deve buscar o máximo resultado com o mínimo emprego de atos processuais.

Segundo a requerente, neste ano de 2018, foi exarada a Notificação de exigência nº 0029782/18-8 para a petição de Inclusão no tamanho do lote superior a dez vezes e, como o pedido de inclusão de local de fabricação do medicamento estava vinculado ao pedido de inclusão no tamanho do lote, tornava-se indispensável que o cumprimento de exigência apresentado para a referida Notificação fosse considerado para avaliação nesta fase recursal. No Anexo 1 do recurso, foi enviada cópia do Cumprimento de exigência apresentado em resposta à Notificação de exigência exarada para o pedido de inclusão pós-registro referente ao tamanho do lote do medicamento.

No referido Cumprimento de exigência, de acordo com a recorrente, foi apresentada discussão acerca do processo produtivo, na qual a etapa de classificação do granulado seco era classificada como não crítica, uma vez que o risco da etapa em questão fora avaliado como baixo.

Ainda na peça recursal, a empresa explicou que, quanto à etapa de classificação do lubrificante estearato de magnésio, essa também era classificada como não crítica, haja vista que tal etapa visava a desaglomerar as partículas de acordo com a abertura da malha, evitando que ocorresse aderência das partículas que, eventualmente, poderiam ficar retidas e, consequentemente, evitando perdas do lote e baixa fluidez da mistura. Portanto, o risco dessa etapa fora avaliado como baixo, sendo que sua finalidade era apenas a de desaglomeração das partículas.

De acordo com a recorrente, ainda conforme apresentado no cumprimento da Notificação de exigência nº 0029782/18-8, o estudo de caracterização do granulado seco e da mistura final demonstrou também que as alterações de malha nas etapas supracitadas não impactavam nas características do produto, assim como os resultados obtidos nos estudos de perfil de dissolução comparativo de códigos RP 101/12, referente ao aumento de tamanho de lote superior a dez vezes (reapresentado no Anexo 2 do recurso), e RP 146/15, referente à inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada (reapresentado no Anexo 3 do recurso), demonstraram que a liberação do IFA mantivera-se semelhante, independentemente das alterações propostas e isso ocorreu principalmente devido ao fato de que o excipiente hipromelose, responsável pela modulação da dissolução, mantivera sua função inalterada.

Sendo assim, com essa avaliação e baseando-se no fato de que as alterações ocorreram em etapas não críticas do processo, a requerente concluiu que a mudança proposta na referida petição se enquadrava como alteração menor do processo de produção e não afetava os atributos de qualidade do produto.

Logo, a empresa defendeu, no recurso, que cumprira com o rol de documentos e provas exigidos pela RDC nº 48/2009 e que a justificativa enviada na referida petição era plausível, pois, diante de tal explicitação do enquadramento da mudança concomitante como alteração menor de processo produtivo, ainda permaneceu dispensada da apresentação do estudo de bioequivalência.

Entretanto, reitero que o § 2º do art. 35 da RDC nº 48/2009 permitia concluir que o produto ora em debate não estava dispensado de ser submetido ao estudo reclamado.

Percebe-se que a RDC nº 48/2009 permitia, por meio de seu art. 34, que, concomitantemente à inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação modificada, houvesse a alteração do processo de produção ou a alteração dos equipamentos utilizados na produção do medicamento. Todavia, o relatório técnico de estudo de bioequivalência, exigido no inciso VII do art. 35, só não precisava ser enviado para a correta instrução do pedido de inclusão de local de fabricação desse tipo de medicamento nas hipóteses previstas no § 2º do mesmo art. 35, ou seja, caso a inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada não resultasse em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou se resultasse na alteração menor de processo produtivo, ou resultasse na alteração ou inclusão de equipamento com mesmos desenho e princípio de funcionamento. Como ocorreram alterações no processo de produção do medicamento e como as mudanças promovidas pela empresa no processo produtivo de seu produto no local de fabricação proposto não podiam ser enquadradas como sendo modificações menores, ao contrário do que afirmava a recorrente, o estudo de bioequivalência devia ter sido apresentado para a devida instrução do pleito.

De acordo com o capítulo da RDC nº 48/2009 dedicado às mudanças relacionadas ao

processo de produção do medicamento, em especial com o disposto no art. 46, conclui-se que as mudanças promovidas pela requerente no processo produtivo do medicamento genérico cloridrato de bupropiona deveriam ser enquadradas como alterações maiores, haja vista que a alteração na malha do tamis empregado na etapa após a granulação para calibração do granulado final pode ter impacto sobre o sistema de liberação do IFA, já que o sistema de liberação do fármaco no comprimido de liberação prolongada em tela é a própria matriz do comprimido. Ressalte-se ainda que tal impacto pode não ser detectado por intermédio do estudo de perfil de dissolução comparativo.

Assim, entende-se que não só era necessária a apresentação do estudo de bioequivalência em função da inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada como também esse estudo se fazia necessário em razão das alterações propostas pela empresa no processo de produção.

O enquadramento das alterações no processo produtivo em função das mudanças nos tamanhos das malhas dos tamises como sendo alterações moderadas, conforme fora descrito no documento “Orientações para alterações pós-registro em medicamentos sintéticos”, não encontra amparo no texto da RDC nº 48/2009, que, de acordo com a discussão feita acima, classificava tais modificações como sendo maiores.

No entanto, o fato de o documento orientativo trazer classificação do processo de produção de forma distinta daquela prevista na norma específica sobre a realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos, não invalida o indeferimento promovido pela GEPRE quanto à petição de inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada. Isso porque, segundo o § 2º do art. 35 dessa Resolução, não havia dispensa de apresentação do estudo de bioequivalência tanto para os casos em que ocorria alteração moderada do processo produtivo concomitantemente à inclusão do local de fabricação do medicamento quanto para as situações em que a mudança no processo de produção era maior. Ou seja, mesmo que as alterações propostas quanto ao processo produtivo fossem de fato moderadas, como dizia o guia orientativo, a apresentação do estudo de bioequivalência seria obrigatória, já que a dispensa de apresentação desse estudo só ocorreria se as alterações fossem menores ou se então nem ocorressem.

No que diz respeito à justificativa trazida pela empresa para a não apresentação do estudo de bioequivalência para instrução do pleito de inclusão pós-registro em debate, cabe salientar que a RDC nº 48/2009 não previa a dispensa de apresentação desse estudo no caso de realização de controle granulométrico em etapas críticas do processo de produção como forma de controle em processo. A avaliação granulométrica realizada como controle em processo não substitui o estudo de bioequivalência, tampouco exime a empresa de submeter o produto fabricado no local de fabricação proposto no pedido de inclusão pós-registro a estudo de bioequivalência.

Entende-se que a realização de tal controle é útil para que sejam estabelecidas as características granulométricas quando da submissão do produto ao estudo de bioequivalência e para que essas mesmas características sejam controladas e mantidas após a execução do estudo de bioequivalência, a fim de garantir que o medicamento preserve sua bioequivalência. O mesmo racional serve para o caso da alteração promovida na etapa de normalização do estearato de magnésio, não importando se a mudança nessa etapa tinha como função apenas a desaglomeração de partículas. O controle por avaliação granulométrica, de qualquer forma, não dispensava o produto acabado de ser submetido ao estudo de bioequivalência. Também não havia previsão no regulamento técnico no sentido de que estudos de perfil de dissolução comparativo tivessem o condão, no caso específico, de dispensar o produto acabado de ser avaliado quanto à bioequivalência. Destaque-se que ambos os estudos – o de perfil de dissolução comparativo e o de bioequivalência – eram exigidos para o caso em tela, não podendo o primeiro ser usado para isentar a empresa da obrigação de realizar o segundo.

Vale ressaltar que, embora o procedimento mais adequado e correto seria o de a GEPRE ter analisado as petições na ordem cronológica de sua protocolização na Anvisa, a não apresentação do estudo de bioequivalência por si só já era motivo suficiente para o indeferimento do pedido de inclusão de local de fabricação para o produto em questão, haja vista que a tomada de decisão com base nesse motivo não depende da análise dos documentos e provas das outras duas petições de inclusão e alteração pós-registro protocoladas anteriormente, em 2012.

À época do protocolo, estava em vigência a Instrução Normativa IN 11/2009 (revogada pela RDC n. 73/2016), que dispunha sobre os procedimentos relacionados à protocolização do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 48 de 6 de outubro de 2009. A empresa, considerando que o pleito resultava em alteração menor de processo produtivo, poderia ter se utilizado desta normativa, pois o art. 4º desta IN, preconizava que, nos casos em que a alteração ou inclusão de local de fabricação para medicamentos de liberação convencional ou medicamentos de liberação modificada não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, caso não haja manifestação contrária da Anvisa, poderá implementar a referida alteração ou inclusão 60 (sessenta) dias após a data de protocolização da petição. No entanto, a empresa não o fez.

Ainda, a análise do cumprimento de exigência protocolado em resposta à Notificação de exigência exarada para a petição de inclusão pós-registro relacionada ao tamanho do lote do medicamento não era indispensável para a decisão em relação ao pedido de inclusão de local de fabricação do produto. Da mesma forma, também não é indispensável para a análise da presente peça recursal, uma vez que, como apontado no parágrafo anterior, a não apresentação de estudo de bioequivalência já era motivo o bastante para que a área técnica tomasse sua decisão acerca da petição de 2015, sem que a análise dos pleitos de 2012 fosse concluída.

Apenas a título de informação, sem que tal informação tenha vínculo com a decisão sugerida para esta peça recursal, sublinhe-se que a RDC nº 73/2016, que atualmente dispõe sobre mudanças pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e que revogou a RDC nº 48/2009, mantém o entendimento de que o estudo de bioequivalência é necessário para inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação modificada como a proposta pela recorrente na petição do expediente nº 1121788/15-0. A inclusão de local de fabricação do medicamento pleiteada pela requerente seria uma mudança do tipo 5.f, de acordo com o novo regulamento técnico, sendo que, para esse tipo de mudança, nem mesmo é previsto o envio de justificativa para ausência de estudo de bioequivalência, devendo esse estudo ser obrigatoriamente apresentado. A RDC nº 73/2016 também manteve o entendimento de que as alterações no processo produtivo que tenham impacto sobre o sistema de liberação do fármaco demandam apresentação do estudo de bioequivalência, sendo essas mudanças classificadas como do tipo 6.b, para as quais não é aceita justificativa técnica de ausência desse estudo.

Por fim, repiso que o recurso da empresa União Química Farmacêutica Nacional S.A., expediente n. 0281608/18-3, constante da pauta desta Reunião Pública (item 3.3.6.1), trata do indeferimento da petição de Modificação pós-registro do medicamento similar Seth (cloridrato de bupropiona), clone do medicamento ora em julgamento. Portanto, segue a mesma decisão para este recurso.

VOTO

Pelos fatos e fundamentos expostos acima, opino por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso.

Brasília/DF, 26 de março de 2019.

Fernando Mendes Garcia Neto

Diretor

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 26/03/2019, às 18:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0529404** e o código CRC **6111F7E8**.