

**VOTO Nº 31/2021/SEI/DIRE5/ANVISA**

Processo nº 25351.036068/01-69

Expediente nº 1740252/20-2

Analisa o recurso administrativo interposto pela empresa Prati Donaduzzi & Cia Ltda. em face da decisão da GGREC de NEGAR PROVIMENTO ao recurso contra o indeferimento de pedido de renovação de registro do medicamento similar Sulfadiazina de Prata (10 mg/g creme dermatológico). Não apresentação de fatos ou circunstâncias relevantes que justifiquem a reversão da decisão inicial. Manutenção do Aresto nº 1.362 publicado no DOU em 04/05/2020.

Posição do relator: NEGAR PROVIMENTO.

Área responsável: GGMED

Empresa: PRATI DONADUZZI & CIA LTDA

CNPJ: 73.856.593/0001-66

Relator: Alex Machado Campos

1. Relatório

Trata-se de recurso interposto pela empresa Prati Donaduzzi & Cia Ltda., sob expediente nº 1740252/20-2, em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC de NEGAR PROVIMENTO do recurso sob expediente 0608876/13-7 referente ao indeferimento do pedido de renovação de registro do medicamento genérico Sulfadiazina de Prata (10 mg/g creme dermatológico) protocolizado em 23/03/2011 sob expediente nº 242322/11-7, conforme Aresto nº 1.362 publicado no DOU em 04/05/2020.

Durante a análise foi emitida uma Notificação de Exigência (nº 267621/12) referente à petição de **renovação de registro de medicamento (expediente n.º 242322/11-7)** e também às petições de alteração moderada de excipiente (expediente n.º 494413/10-5), alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento (expediente n.º 494401/10-1), inclusão de local de fabricação do fármaco (expediente n.º 494445/10-3), alteração de rotulagem (expediente n.º 796283/10-5), e inclusão no tamanho do lote superior a 10 vezes (expediente n.º 854751/11-3).

As petições de alterações pós-registro mencionadas foram analisadas pela área técnica e indeferidas pelos motivos expostos no Ofício nº 0445665133, de 05/06/2013. Consequentemente, o pedido de renovação de registro do produto foi indeferido e essa decisão publicada no DOU em 15/07/2013, pelas seguintes razões:

- a) os relatórios dos estudos de estabilidade apresentados para subsidiar os pedidos de alteração moderada de excipiente, alteração de local de fabricação do fármaco, inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento e inclusão de local de fabricação do fármaco não contemplaram todos os tempos e testes preconizados na

Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005 (*Guia para realização de estudos de estabilidade*);

b) a empresa não seguiu ao determinado no guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos vigente à época da análise, Resolução RE n.º 899, de 29 de maio de 2003, no que se refere ao método para avaliação de teor e substâncias relacionadas. Desse modo a área concluiu que não haveria garantias de que durante o estudo de estabilidade o produto manteria suas características em relação a impurezas dentro do especificado, infringindo ao determinado no item 2.11 da RE n.º 01/2005.

c) nos estudos de estudos de estabilidade acelerado e de longa duração apresentados na petição de inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes foram usados dois métodos distintos para análise de teor, sendo o método usado a partir do 9º mês o mesmo usado nos estudos citados na alínea b) deste voto, que foi invalidado pela área técnica;

d) durante auditoria pós-registro, foi constatado que a empresa já estava produzindo lotes comerciais com a inclusão no tamanho de lote superior a 10 vezes. Numa tentativa de regularizar a situação da empresa, foi solicitado pela Anvisa que fosse protocolizada petição de inclusão no tamanho de lote superior a 10 vezes (Ofício n.º 573099116/2011-COPRE/ANVISA, datado de 06/07/2011) e outras provas que atestassem a segurança e qualidade do produto. Embora ela tenha protocolizado a petição, visto que área considerou, vide alíneas anteriores, que não há estudos de estabilidade que atestem o tempo de vida útil do produto, a área sugeriu a aplicação do determinado no ítem 2-c da Resolução RDC n.º 16, de 2 de março 2007 (*Regulamento Técnico para medicamentos genéricos*), que seria o cancelamento do registro do produto.

Em suas alegações, a empresa pontuou o que segue:

a) no caso da inconformidade de implementação de alteração de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes, sem aprovação prévia da Anvisa, a recorrente afirma que a alteração de tamanho de lote foi constatada em auditoria pós-registro, ocorrida há 9 anos, e com a finalidade de regularização, a empresa protocolizou a devida petição pós-registro, porém indeferida em 15/07/2013; que não produz os lotes na condição indeferida; que solicitou desistência dos recursos referentes às alterações pós-registro e que as providências quanto a essa eventual infração caberia à Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (GGFIS);

b) a empresa solicita a análise do aditamento protocolado pela empresa em 30/04/2020, expediente nº 1345622/20-9, sustenta que não houve tempo hábil suficiente para análise da Anvisa, tendo que vista que a publicação do não-provimento do recurso se deu no Diário Oficial da União de 04/05/2020.

c) quanto aos estudos de estabilidade, a recorrente alega que atualmente a empresa dispõe de um método analítico, conforme novas diretrizes da Agência, considerando o perfil de degradação do IFA e do medicamento, para comprovação de que o método é indicativo de estabilidade e capaz de detectar mudanças na concentração do ativo. Desse modo, também estaria superada a motivação de indeferimento relacionada à troca de metodologia de teor no decorrer do estudo.

d) declara que os motivos principais do indeferimento estão relacionados aos pedidos de alteração pós-registro e não especificamente à renovação em si, sendo o único requisito em comum os estudos de estabilidade que restariam superados.

A GGREC considerou superado apenas o item relacionado ao tamanho de lote do produto, petição indeferida e recurso desistido pela Recorrente, conforme manifestado no Despacho nº 238/2020-GGREC/GADIP/ANVISA de 17/11/2020, pelo fato do Processo Administrativo Sanitário ter transitado e julgado.

Conforme citado, a empresa desistiu dos recursos contra o indeferimentos das petições de alteração pós-registro incorporadas no dossiê de renovação, mantendo apenas o recurso contra o indeferimento do pedido de Renovação.

2. Análise

Em relação aos requisitos insatisfatórios, no cumprimento de exigência protocolizado sob expediente nº 0206721128, a empresa não encaminhou os resultados em todos os tempos preconizados na Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005, vigente à época da análise, para os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, e restaram faltantes os resultados dos ensaios primários de separação de fases, produtos de degradação e microbiológicos completos para os lote 09J73C (fabricado em 27/10/2009 - início dos estudos: 18/12/2009) e nº 09J533 (fabricado em 14/10/2009 - início dos estudos 21/10/2009).

Quanto à validação do método de teor e produtos de degradação e a troca de metodologia no decorrer dos estudos de estabilidade, a empresa confirma a condição inadequada à época da análise da renovação e informa que desenvolveu novos métodos com as respectivas validações, de acordo com a RDC nº 166, de 24 de julho de 2017 (*validação de métodos analíticos*), que foram aditados ao processo em 30/04/2020, bem como, que possui novos estudos de estabilidade de acompanhamento iniciados e concluídos com um único método de teor, que segue a Farmacopeia Americana (USP), conforme informado no Histórico de Mudança do Produto - HMP de 2016, sob expediente nº 0030684/17-3.

No recurso, a requerente anexa os documentos técnicos mencionados.

Conforme observado, a apresentação de estudos de estabilidade incompletos e não confiáveis foi a principal razão do indeferimento do pedido de renovação do produto, tendo sido violados os itens 2.9, 2.11 e 4 da Resolução RE nº 1/2005 (Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005), vigente à época da análise, transcritos abaixo:

a) 2.9 - estabelece as informações, independente da forma farmacêutica, que devem ser apresentadas em **todo** relatório de estudo de estabilidade;

2.9. Todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária

Número do lote para cada lote envolvido no estudo

Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados

Aparência

Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma.

Data de início do estudo

Teor do princípio ativo e método analítico correspondente

Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente

Limites microbianos

Para as formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

pH

Sedimentação pós agitação em suspensões

Clareza em soluções
Separação de fase em emulsões e cremes
Perda de peso em produtos de base aquosa
(...)

b) 2.11 - estabelece que somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto.

(...)

2.11. Para fins de prazo de validade definitivo, somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto.

(...)

c) 4 - estabelece a frequência dos testes nos estudos de estabilidade acelerada (0, 3 e 6 meses) e de longa duração (0, 3, 9, 12, 18 e 24 meses).

4. FREQUÊNCIA DOS TESTES

4.1. Estudo acelerado: 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero.

4.2. Estudo de longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas, apresentar estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero.

4.3. Estudo de acompanhamento: a cada 12 meses deverão ser realizados todos os testes de um relatório de estudo de estabilidade, relatório que deve ser disponibilizado no momento da inspeção.

O expediente de Renovação objeto do presente recurso foi analisado conjuntamente às petições pós-registro de alteração moderada de excipiente; alteração de local de fabricação do fármaco; inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento e inclusão de local de fabricação do fármaco, pois os documentos apresentados já contemplavam tais mudanças, conforme informado pela própria empresa no expediente nº 242322/11-7, e cito:

Vimos por meio desta, informar o vínculo existente entre esta renovação de registro e o pós-registro em análise na ANVISA de alteração moderada de excipiente, paralela à alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento, paralela à inclusão de local de fabricação do fármaco, paralela à alteração de local de fabricação do fármaco, protocolizado no dia 14/06/2010, sob número de conhecimento ANVISA2010059889PA, com os seguintes números de protocolos e expedientes respectivamente:

*-protocolo nº 25352.408578/2010-79, expediente 494413/10-5;
-protocolo nº 25352.408568/2010-57, expediente 494401/10-1;
-protocolo nº 25352.408588/2010-91, expediente 494445/10-3;*

*-protocolo nº25352.408598/2010-19, expediente 494456/10-9.
Informamos ainda o vínculo existente entre esta renovação e o pós-registro em análise na ANVISA de inclusão de nova apresentação comercial protocolizado no dia 15/03/2009, sob número de conhecimento ANVISA2009022327PA com o seguinte número de protocolo e expediente:
-protocolo nº25352.157913/2009-98, expediente 187193/09-5
Sendo assim, a fórmula peticionada na renovação segue o pós-registro de alteração de excipiente, e as apresentações constantes na presente renovação contemplam a apresentação solicitada no pós-registro de inclusão de nova apresentação comercial que ainda encontram-se em análise nesta gerência.*

Pode-se dizer que a incorporação de mudanças ainda não aprovadas pela Anvisa no pedido de Renovação é uma prática muito observada no contexto da adequação dos medicamento similares já registrados à Resolução RDC nº 134/2003 que exige, dentre outros requisitos, a comprovação de bioequivalência farmacêutica ao medicamento de referência. Entretanto, esse não é o caso do presente produto, que foi registrado como medicamento genérico, já com a demonstração de intercambialidade ao medicamento de referência.

Mesmo assim, a empresa optou por submeter a renovação do produto sob as novas condições, ciente de que, o indeferimento destas cabalmente ensejaria o indeferimento da renovação e o cancelamento do registro.

No recurso, a empresa confirma que apresentou documentação precária no pedido de renovação e alega que, como desistiu de realizar tais mudanças, as razões do indeferimento não mais caberiam e pede o retorno do processo para a área técnica analisar os novos documentos produzidos com o produto nas condições registradas.

Portanto, os novos documentos, ao contrário de outros casos já julgados nesta Dicol, não visam comprovar as informações ou agregar novas evidências àquelas apresentadas na petição indeferida, e sim, reiniciar uma nova análise do produto e da sua fabricação em diferentes condições, após a análise completa do pedido inicial pela área técnica.

Em relação aos novos documentos protocolizados, grande parte deles datam de 2020. Os lotes informados na validação da metodologia analítica, tanto no Relatório de Validação - RVMA 531, de 06/01/2020, como no parecer técnico PD&I-PT.1016, versão 01, de 30/04/2020, remetem ao tempo de 36 meses, ou seja, foram fabricados, no máximo, até o 1º trimestre de 2017, cerca de 6 anos após o protocolo de renovação em tela, expediente nº 242322/11-7, de 23/03/2011.

Assim, considerando o tempo transcorrido desde o registro do produto e o histórico do processo, outras provas, não somente aquelas que motivaram o indeferimento, se fariam necessárias para a avaliação e comprovação das condições adotadas, embora a empresa declare ser aquelas aprovadas no registro.

Desse modo, este Diretor entende que a remessa do novo dossiê para a área técnica iria de encontro aos princípios da eficiência e da razoabilidade, uma vez que requer a desconsideração de toda análise da documentação e racional técnico encaminhados no pedido de renovação e outra análise aos moldes a de um pedido de registro.

A título ilustrativo da densidade dos documentos apensados ao processo, apenas o Histórico de Mudança do Produto - HMP apresentado em 2016 é constituído de 84 anexos eletrônicos e o aditamento protocolizado sob expediente nº 1345622/20-9 possui 46 anexos, ou seja, um novo processo.

Ressalto, ainda, que os documentos aditados ao longo do processo podem instruir um novo pedido de registro pela empresa, situação em que serão analisados pela instância competente, que não é

esta, dentro dos prazos regulamentares.

Nessa esteira, cabe informar que, em consulta à base Datavisa, esta Diretoria verificou que a requerente, PRATI DONADUZZI & CIA LTDA, protocolizou pedido Registro de Medicamento Similar em 10/11/2020 (processo nº 25351.423271/2020-32) para medicamento sulfadiazina de prata na forma farmacêutica creme na concentração de 10mg/g, a exemplo do produto objeto do presente recurso, o qual encontra-se distribuído para análise.

3. Voto

Ante o exposto, voto por NEGAR PROVIMENTO ao recurso com manutenção do Aresto nº 1.362 publicado no DOU em 04/05/2020.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 17/03/2021, às 18:55, 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 **1327849** e o código CRC **7A0D8703**.