

**VOTO Nº 34/2021/SEI/DIRE5/ANVISA**

Processo nº 25351.199964/2002-17

Expediente nº [1079453/20-1](#)

Analisa o recurso administrativo interposto pela emp Ltda em face da decisão proferida em 2ª instância Recursos - GGREC, de CONHECER e NEGAR PROVI expediente nº 0069690/14-1 referente ao indeferimento de renovação de registro do medicamento similar [JUMEXIL](#) comprimido simples), conforme Aresto nº 1.351, 20/03/2020. Acolhimento do pedido de empresa para a área técnica analisar os documentos comprobatórios Posição do Relator: DAR PROVIMENTO.

Área responsável: [GGMED](#)

Empresa: Chiesi Farmacêutica Ltda

CNPJ: 61.363.032/0001-46

Relator: Alex Machado Campos

1. Relatório

Trata-se de recurso administrativo interposto pela Chiesi Farmacêutica Ltda, sob expediente nº [1079453/20-1](#), em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC, de CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso sob expediente nº 0069690/14-1 referente ao indeferimento do pedido de renovação de registro do medicamento similar [JUMEXIL](#) (5 mg e 10mg comprimido simples) protocolizado em 31/08/2012 sob expediente nº 0711305/12-6, conforme Aresto nº 1.351, de 19/03/2020, publicado em Diário Oficial da União (DOU) em 20/03/2020.

*Cronologia:**31/08/2012 - protocolo do pedido de renovação;**20/01/2014 - publicação do indeferimento da renovação;**20/03/2020 - publicação da decisão do recurso em 2ª instância;*

Durante a análise foi emitida uma Notificação de Exigência. O indeferimento da renovação de registro do produto foi motivado pelas seguintes razões:

- O acondicionamento primário informado para o produto, blister de alumínio e plástico leitoso, não seria o aprovado quando do seu registro em 2003, que foi blister de alumínio e plástico incolor;
- Os documentos apresentados para regularizar essa condição foram apresentados na petição de Inclusão de Novo Acondicionamento e foram considerados insatisfatórios no que se refere ao preenchimento do formulário de petição e aos estudos de estabilidade, que não contemplaram o teste de quantificação de produtos de degradação e dissolução em todos os tempos, e parâmetro de linearidade do método de quantificação de produtos de degradação avaliado em intervalo diferente do definido na RE nº 899/2003 (Guia de Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos) vigente à época da análise.

Em sua defesa a empresa argumenta que:

- ocorreu um erro material no preenchimento da documentação de registro, tendo a ora recorrente indicado equivocadamente o material plástico incolor quando na verdade se trata de plástico leitoso, o que restaria comprovado nos documentos presentes no processo e anexados no recurso;
- o medicamento JUMEXIL (cloridrato de selegilina) é a única selegilina atualmente comercializada em território nacional para o tratamento da Doença de Parkinson idiopática, em combinação com levodopa ou levodopa e cardiodopa;
- o produto atende às especificações para dissolução e que a empresa realizou novos estudos de estabilidade e nova validação de teor de produtos de degradação para comprovar a qualidade do produto e corroborar com os resultados enviados no pedido de renovação.

No pedido, a empresa requer que seja dado integral provimento ao recurso, para o fim de determinar o retorno do processo para a área técnica, com abertura de prazo para eventuais esclarecimentos e/ou comprovações adicionais a serem explicitadas visando o deferimento do pedido inicialmente formulado, já que não há qualquer impedimento para reforma imediata da decisão proferida, diante da demonstração cabal de que o medicamento JUMEXIL atende aos requisitos legais vigentes e que trata-se da única opção atualmente disponível de selegilina no mercado nacional.

Passo à análise.

2. Análise

Na petição de registro do JUMEXIL, a embalagem primária solicitada pela empresa para a forma farmacêutica comprimido simples e drágea foi acondicionamento blister de alumínio e plástico incolor, conforme verificado nos Formulários de Petição - FPs, no Parecer de Registro e na cópia do DOU nº 47 publicado em 10/03/2003, referente ao deferimento do registro e nos relatórios de estudo de estabilidade então apresentados.

No primeiro pedido de renovação de registro protocolizado sob expediente nº 560901/07-1 em 12/09/2007 a descrição constante nas fichas de especificação de material de embalagem é filme plástico da embalagem primária como "PVC/PVDC branco leitoso, tendo sido a primeira vez que a embalagem primária foi descrita como tal. Nessa petição, também foram apresentados novos estudos de estabilidade para as duas formas farmacêuticas, comprimido simples, acondicionadas em blister de alumínio e plástico branco leitoso, e drágea, acondicionadas em blister de alumínio e plástico incolor. Desta petição em diante, parte da documentação técnica referente à forma farmacêutica comprimido simples traz como embalagem primária blister de alumínio e plástico opaco (branco leitoso) e outra parte traz como blister de alumínio e plástico incolor.

Destaco que, até então, a razão social da empresa era Farmalab Indústria Química Farmacêutica Ltda., hoje Chiesi Farmacêutica Ltda.

No expediente nº 0711305/12-6 de 03/09/2012, que trata da segunda petição de renovação de registro do medicamento objeto desta análise, observa-se a mesma situação descrita no parágrafo anterior: os Formulários de Petição trazem como embalagem primária blíster de alumínio e plástico incolor e os estudos de estabilidade trazem como embalagem primária utilizada para acondicionamento da forma farmacêutica comprimido simples, blíster de alumínio e plástico branco leitoso. Nessa petição já consta como requerente Chiesi Farmacêutica Ltda.

Diante dessas inconsistências a área técnica emitiu a Notificação de Exigência nº 373805/13 de 28/02/2013, exigindo, dentre outros itens, que a empresa peticionasse Inclusão de novo acondicionamento, a fim de regularizar a situação do produto. No cumprimento de exigência protocolizado sob expediente nº 0459047/13-3, em que a empresa se manifestou pelo interesse em manter o registro apenas do comprimido simples de 5mg, ela afirma que o material de embalagem primária utilizado na produção dessa forma farmacêutica **sempre foi blíster de alumínio e plástico branco leitoso** e que protocolizou "Correção na base de dados" seguindo orientação da área via *Anvisa Atende*.

Entretanto, o pedido de correção na base de dados, protocolizado sob expediente nº 0242489/13-4 não foi anuído e a empresa foi informada por meio de Ofício de 27/06/2013 de que, tendo em vista que esse assunto não se propõe a corrigir informações incorretas enviadas pela empresa e sim, erros do preenchimento das informações no Datavisa, deveria protocolizar Inclusão de Novo Acondicionamento remetendo à exigência exarada, o que a empresa o fez em 20/09/2013 por meio do expediente nº 0802611/13-4.

No entanto, tal petição foi indeferida porque: a empresa havia colocado nos Formulários de Petição os números dos registros das apresentações já registradas; não apresentou o código GTIN para as novas apresentações; nos relatórios de estudo de estabilidade enviados não constavam quantificação de produtos de degradação e o teste de dissolução em todos os tempos (só fora implementado em 05/06/2012 nos tempos finais dos estudos); o ensaio de linearidade da validação do método de dissolução foi conduzido no intervalo diferente do estabelecido na norma específica.

Atualmente, a fabricante Chiesi Farmacêutica Ltda possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido até 20/07/2022 para a linha de sólidos não estéreis (cápsulas; comprimidos; comprimidos efervescentes; comprimidos revestidos; pós) conforme [Resolução nº2475/ANVISA de 20/07/2020 - pg:112-114](#).

Verifica-se na árvore do processo no DATAVISA que, após o pedido de renovação em questão, não houve alteração pós-registro para o produto.

No recurso administrativo a empresa reitera que a embalagem praticada para o JUMEXIL comprimido simples de 5mg sempre foi blíster de alumínio e plástico branco leitoso e para sustentar tal afirmação envia anexos com documentação técnica comprobatória de 1995, 2011, 2012 e 2017 relativa a Ordens de Embalagem e Dossiês de Produção do Jumexil comprimido simples de 5mg.

Quanto à estabilidade, a empresa informa que realiza regularmente estudos de estabilidade no produto, cujos resultados sustentam o prazo de validade registrado e, para tanto, encaminha estudos de estabilidade de acompanhamento e Relatório de Estudo de Estabilidade de Longa Duração iniciado em 2017 para o lote 105938 do Jumexil 5mg acondicionado em blíster de filme PVDC plástico leitoso e alumínio, em que constam os testes de dissolução e produtos de degradação em todos os tempos.

Ademais, esta Diretoria identificou na "árvore" do processo no Datavisa o Histórico de Mudança do Produto - HMP protocolizado sob expediente nº [0228406/14-5](#), em 27/03/2014, em que foi enviado Relatório de Estudo de Estabilidade de Longa Duração até 24 meses para o lote 120884 iniciado em 08/2012, ou seja, no mesmo mês do protocolo do pedido de renovação em questão, em que consta a descrição blíster de alumínio e plástico branco leitoso para a embalagem do Jumexil comprimido 5mg e avaliação das impurezas e dissolução, demonstrando que, conforme esclarecido pela empresa, somente a partir de 2012 este último teste foi incluído nos estudos, o que explicaria sua ausência nos tempos iniciais do Relatório de Estabilidade enviado na petição de renovação.

No que tange aos métodos analíticos, no recurso a empresa apresentou os Protocolos e Relatórios de co-validação de metodologia analítica para determinação de pureza cromatográfica e da impureza cloridrato de metanfetamina em cloridrato de selegilina em comprimidos de 5mg, assim como, a validação de metodologia analítica para dissolução de cloridrato de selegilina em comprimidos de 5mg.

Nesse ponto, ressalto que, à época do pedido de renovação, 03/09/2012, a legislação que tratava das diretrizes para validação de métodos analíticos e bioanalíticos era a RE nº 899/2003, que não exigia validação do método quando as especificações e metodologias adotadas fossem farmacopeicas, o que era o caso do teste determinação de impurezas/produto de degradação empregado pela empresa que segue o método da Farmacopeia Americana (USP), tanto que não houve exigência para esse requisito. Desse modo, naquela ocasião, foi apresentada somente a validação do método de determinação de teor de cloridrato de selegilina e da impureza desmetil selegilina, por se tratar de método interno, o qual foi objeto de exigência. Apenas no Ofício de Indeferimento a ausência da validação da metodologia para avaliação de produto de degradação foi citada e então contemplada no recurso.

Em relação ao teste de dissolução, em que pese o fato de que não era realizado antes, apenas o teste de desintegração, quando da realização dos referidos testes observou-se o atendimento aos requisitos farmacopeicos. Inclusive, no HMP protocolizado em 27/03/2013 sob expediente nº [0231037/13-6](#), consta estudo de perfil dissolução comparativo, realizado por laboratório Reblas, entre dois lotes do Jumexil 5mg fabricados em 2012, em que consta o atendimento às especificações da Farmacopeia Americana - USP 35. Destaco que não houve exigência em relação ao método de dissolução, nem aos resultados apresentados, apenas quanto a sua não realização nos tempos iniciais dos estudos de estabilidade que instruíram o pedido de renovação.

No que se refere à embalagem, como a documentação técnica apresentada pela empresa no recurso e as já constantes no processo dão suporte às suas alegações, este Diretor pressupõe a boa fé da empresa e acolhe seus argumentos e documentos comprobatórios, para considerar que as provas apresentadas para a forma farmacêutica de comprimido simples de 5mg de Jumexil no pedido de Renovação de Registro, protocolizado sob expediente nº 0711305/12-6, referem-se ao seu acondicionamento em blíster de alumínio e plástico branco leitoso.

Nessa esteira, uma vez que a inconsistência identificada quanto a embalagem primária do produto Jumexil foi o motivo que suscitou o indeferimento da renovação; que este relator o considera justificado, conforme exposto; que a petição de renovação foi integralmente analisada pela área técnica, tendo sido formulados outros itens de exigência, restando insatisfatórios apenas os pontos levantados no Ofício de indeferimento; entendo pertinente o retorno do processo para que a área técnica avalie os documentos juntados no recurso nº [1079453/20-1](#) referentes aos estudos de estabilidade e às metodologias analíticas, uma vez que visam corroborar com os dados e justificativas já apresentados pela empresa por ocasião da análise do pedido de renovação e que têm condão de reverter a decisão.

No que se refere ao risco de desabastecimento de cloridrato de selegilina comprimido no caso de cancelamento do Jumexil, a GIMED/GGFIS, em resposta à diligência feita por esta Quinta Diretoria, informou por meio da Nota Técnica nº 9/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1290032) que o produto objeto do presente recurso é único no mercado com o princípio ativo cloridrato de selegilina, conforme dados da base Sammed. Complementarmente, como pode ser verificado nos dados extraídos pelo IMS-PMB*, com dados atualizados até novembro/2020, o único medicamento com essa substância ativa que teve comercialização em 2020 foi o Jumexil. Portanto, caso ele seja cancelado o mercado ficará desabastecido dessa substância. Ainda, trata-se de medicamento de uso contínuo indicado para o tratamento da Doença de Parkinson e incorporado pelo SUS.

3. **Voto**

Ante o exposto, voto por DAR PROVIMENTO ao recurso para determinar o retorno do processo para a área técnica para que essa avalie os documentos apresentados no expediente nº [1079453/20-1](#), referentes aos estudos de estabilidade e às metodologias para avaliação de impurezas e dissolução em comprimidos de 5mg, com abertura de prazo para eventuais esclarecimentos e/ou comprovações adicionais, e providências cabíveis.

Além disso, determino a correção da descrição das apresentações do Jumexil comprimido simples de 5mg na base de dados Datavisa, de modo que, aonde se lê blister de alumínio e plástico incolor, leia-se blister de alumínio e plástico leitoso.

Submeto o presente voto à deliberação dos demais Diretores.

*PMB - Pharmaceutical Market Brasil® - é um estudo contínuo, na forma de pesquisa, que proporciona um perfil estatístico comercial dos produtos farmacêuticos. É uma ferramenta para acompanhar a evolução do mercado farmacêutico brasileiro. De acordo com o fornecedor do produto com o qual a ANVISA mantém contrato, o estudo apresenta 98% de cobertura através da coleta de dados reais de Atacadistas e da projeção da venda de um painel com 100 farmácias espalhadas pelo país.



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 **1331801** e o código CRC **7B415BDA**.