

VOTO Nº 206/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 08/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.7

Processo Datavisa nº: 25351.080622/2017-02

Expediente nº: 2658783/21-3

Empresa: EMS S/A.

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Ementa: Os lotes fabricados tinham tamanhos de 125 kg. Este tamanho de lote não reflete o tamanho de lote solicitado nesta petição (625.002 kg), além de estar fora da faixa de tamanho de lote aprovada para o produto (de 225.00 a 450.00 kg).

Voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso administrativo interposto pela empresa EMS S/A. em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos (GGREC), na 19ª Sessão de Julgamento Ordinária, realizada no dia 9 de junho de 2021, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 106/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.434, de 9/6/2021, publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 107, de 10/6/2021.
2. Em 22/11/2013 foi protocolada a petição nº 0986469/13-5, referente ao assunto “inclusão no tamanho do lote superior a 10 vezes”.
3. Durante a análise do processo, foram exaradas quatro exigência(s) técnica(s) de expediente(s) nº 0931436/14-9; 0079338/15-8; 1305097/16-4, 2128183/16-1.
4. O indeferimento da petição foi publicado na Resolução Específica - RE nº 217, de 26/01/2017– DOU nº 21, de 30/01/2017.
5. A empresa tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento da petição por meio do Ofício nº 0067101171, enviado em 30/01/2017, lido pela empresa na mesma data.
6. A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 08/02/2017, sob o expediente nº 0225792/17-1.
7. Na 19ª Sessão de Julgamento Ordinária, de 09/06/2021, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 106/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.434, de 09/06/2021, publicado no DOU nº 107, de 10/06/2021.
8. Em 11/06/2021 foi enviado o Ofício Eletrônico nº 2240341218, informando à Recorrente os motivos da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa na mesma data.

9. Em 08/07/2021 a Recorrente protocolou o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o nº de expediente 2658783/21-3.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

10. Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos, a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade e pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.
11. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado.
12. Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento dos motivos da decisão em 11/06/2021, por meio do Ofício nº 2240341218, e que protocolou o presente recurso em 08/07/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.
13. Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
14. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 9º da Resolução - RDC nº 266/2019, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

III. DO INDEFERIMENTO

15. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

“A empresa apresentou cópia de dossiê de produção incluindo os anexos “a”, “c” e “d” apresentados no Anexo V da RDC 76/2016. No entanto, nos dossiês apresentados, foi verificado uso de excessos de vitaminas.

Na primeira notificação de exigência emitida para a petição (expediente 0931436/14-9), a empresa foi questionada sobre a necessidade do uso dos excessos de vitaminas, e apresentou justificativa esta que foi considerada insatisfatória uma vez que não foi comprovada a necessidade do uso dos excessos dos princípios ativos para o medicamento.

Assim, foi solicitado novamente à empresa (notificação de exigência de expediente 0079338/15-8) que justificasse a necessidade do uso de excessos ou apresentasse proposta de alteração da formulação com a retirada dos excessos. No cumprimento de exigência a empresa informou que iria proceder a retirada dos excessos de ativos da formulação.

Em uma terceira notificação de exigência (expediente 1305097/16-4) foi solicitado que a empresa apresentasse os relatórios de produção, os laudos de controle de qualidade e protocolos e relatórios contendo resultados iniciais estudos de estabilidade acelerado e de longa duração referentes a três lotes do medicamento que não contivessem excesso de ativos. A empresa apresentou a documentação solicitada. No entanto, foi a formulação desenvolvida para o medicamento, sem o uso de excesso, não foi considerada razoável porque o teor de tiamina nos lotes do medicamento na liberação estava próximo de 90%, sugerindo perda de processo produtivo, que, se não compensada adequadamente, poderia resultar em resultado fora da especificação durante o estudo de estabilidade.

Foi solicitado novamente à empresa na quarta notificação de exigência (expediente 2128183/16-1) que apresentasse dados (relatórios de produção, controle de qualidade e estudos de estabilidade) referentes a nova formulação que pudesse ser considerada razoável, considerando os excessos que são necessários para garantir a qualidade do medicamento ao longo do prazo de validade. A empresa atendeu à solicitação da Anvisa, por meio do cumprimento de exigência de expediente 2550485/16-1, informando que foram realizadas alterações de processo produtivo que garantiram a qualidade do produto com a retirada do excesso. No entanto, foi verificado nesta documentação que os lotes

fabricados tinham tamanhos de 125 kg (ver ordens de produção dos lotes LPTF02/0816, LPTF02/0816 e LPTF02/1016, páginas 61, 100 e 138 do cumprimento de exigência, página 12 das respectivas ordens de produção). Este tamanho de lote não reflete o tamanho de lote solicitado nesta petição (625.002 kg), além de estar fora da faixa de tamanho de lote aprovada para o produto (de 225.00 a 450.00 kg). Assim, a documentação apresentada foi considerada insatisfatória para fins de comprovação da qualidade dos lotes de 625.002 kg, que venham a ser fabricados sem excesso de ativos.

Cabe informar que a retirada de excesso de ativos resultou em outras alterações pós-registro, entre elas inclusão de equipamentos com menor capacidade produtiva e alterações no processo produtivo, que serão solicitadas pela empresa assim que os estudos de estabilidade referentes aos lotes sem excesso estiverem concluídos. Assim, a documentação de produção, controle de qualidade e estabilidade apresentada no cumprimento de exigência de expediente 2550485/16-1 é incoerente com inicialmente solicitadas pela empresa, quando do pedido da alteração de tamanho de lote.

A empresa apresentou os resultados dos estudos de estabilidade acelerado e estabilidade de longa duração do produto objeto desta petição, estudos estes referentes ao lote que foi fabricado com excessos de ativos e que sugeririam que a alteração de tamanho de lote não ocasionaria prejuízo na estabilidade. No entanto, não foram apresentados resultados de estudos de estabilidade referentes a lotes do tamanho solicitado, que tenham sido fabricados sem excessos de ativos, de modo que a documentação apresentada foi considerada tecnicamente insatisfatória.”

IV. DA DECISÃO DA GGREC

16. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

17. Inicialmente, cumpre destacar que o registro do produto Complexo B (nitrito de tiamina 5,45 mg + riboflavina 2,00 mg + cloridrato de piridoxina 2,00 mg + nicotinamida 20,00 mg + pantotenato de cálcio 3,00 mg) comprimido revestido foi concedido em 05/09/2005, através da publicação da Resolução - RE nº 2.173, de 2 de setembro de 2005 e posteriormente retificada em 16 de julho de 2007, pela Resolução - RE nº 2.126, de 13 de julho de 2007, que deferiu o pedido de Inclusão de Nova Forma Farmacêutica já Aprovada no País.
18. Frise-se que desde o registro inicial, a apresentação 5 MG + 2 MG + 2 MG + 20 MG + 3 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100 já apresentava excessos de insumos farmacêuticos ativos (IFA) em sua formulação.
19. Conforme já mencionado na justificativa técnica enviada em resposta à primeira notificação de exigência emitida para a petição (expediente 0931436/14-9), a nota técnica referente ao excesso de vitaminas foi publicada posteriormente ao registro deste produto e, por esse motivo, seus preceitos não foram aplicados no desenvolvimento do mesmo.
20. Cabe informar, ainda, que a fabricação do lote S514216 referente à petição 1673 - ESPECÍFICO - Inclusão no tamanho do lote superior a 10 vezes, protocolada sob expediente nº 0986469/13-5, deu-se em 02/2013 e a nota técnica sobre o Excesso de Vitaminas foi publicada em 04/2013. Diante disto, o emprego de excesso nos IFAs não era impeditivo para realização do referido protocolo.
21. Ademais, a redução ou eliminação de excesso de IFA não era prevista como alteração pós-registro pela Resolução - RDC nº 48/2009, legislação vigente à época do protocolo e as orientações referentes a esse procedimento foram definidas somente por meio da Nota Técnica nº 005/2016, publicada ao longo da análise deste pleito.
22. Diante do exposto, é possível constatar que a documentação inicialmente apresentada pela Recorrente quando do pedido da alteração de tamanho de lote está de acordo com a legislação vigente à época do protocolo e que as discussões sobre o uso de excessos de princípios ativos são posteriores a essa ação.

23. Somado a isso, a Recorrente esclarece que os questionamentos relacionados à documentação apresentada na petição de inclusão no tamanho do lote superior a 10 vezes, protocolada sob expediente nº 0986469/13-5 foram esclarecidos na primeira notificação de exigência (expediente 0931436/14-9) e que as outras três exigências – expediente 0079338/15-8, expediente 1305097/16-4 e expediente 2128183/16-1 - são decorrentes dos excessos de insumos farmacêuticos ativos na formulação do produto.
24. Cumpre destacar também que todos os esforços foram realizados pela Recorrente a fim de adequar a formulação do produto em questão, no que tange à retirada dos excessos dos princípios ativos. Foram realizadas várias reuniões com esta i. Agência; cumpridas quatro notificações de exigências e fabricados vários lotes pilotos com diferentes formulações e processos produtivos para que a melhor proposta de fórmula e processo fosse encontrada e adequada às exigências técnicas e de qualidade desta i. Agência.
25. Como se vê, todos os esforços da Recorrente foram direcionados para a resolução da questão do excesso dos princípios ativos no produto e por este motivo foram produzidos lotes em escala piloto, cuja definição é de um lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial. O lote-piloto deve buscar reproduzir ao máximo as condições técnicas, operacionais e de processos de fabricação do lote industrial proposto, e assegurar um alto nível de segurança para que o produto e o processo sejam reproduzidos em escala industrial.
26. Assim, em decorrência da fabricação dos lotes pilotos LPTF02/0816, LPTF01/1016 e LPTF02/1016 e, conforme já exposto no cumprimento da notificação de exigência nº 2128183/16-1, protocolado sob expediente nº 2550485/16-1, a Recorrente protocolou as petições pós-registro múltiplas paralelas decorrentes da retirada de excesso de ativos, a saber, alteração moderada do processo de produção (expediente nº 1062456/17-2), alteração menor de excipiente (expediente nº 1062444/17-9), atualização de especificações e métodos analíticos (expediente nº excipiente nº 1062422/17-8), conforme orientação constante na Nota Técnica nº 005/2016/COGEN/GGMED/SUMED/ANVISA, que assim prevê:

“II. nos casos em que a redução ou eliminação de excessos implicar em outra(s) alteração(ões) pós-registro, tais como alterações nos excipientes, no processo produtivo ou no método analítico a empresa deverá protocolar a(s) alteração(ões) pós-registro correspondente(s) e informar a redução ou eliminação do excesso como alteração concomitante à(s) alteração(ões) solicitada(s).”

5. A documentação referente à redução ou eliminação de excessos a ser apresentada pela empresa na renovação de registro ou no HMP, conforme o caso, deve incluir novo relatório de produção e novos estudos de estabilidade (acelerado e de longa duração) de, no mínimo, 3 (três) lotes referentes à nova formulação.

(...)

7. Recomenda-se que a alteração seja informada somente quando estiverem disponíveis os resultados dos estudos de estabilidade acelerados concluídos e dos dados de, no mínimo, 12 meses dos estudos de estabilidade de longa e dos dados de, no mínimo, 12 meses dos estudos de estabilidade de longa duração em andamento, de modo a confirmar que a nova formulação é viável, tendo em vista que o retorno à condição original, com o uso de excesso em níveis mais elevados não é recomendado, e somente poderá ser excesso em níveis mais elevados não é recomendado, e somente poderá ser implementado nos casos em que for expressamente aprovado pela Anvisa, mediante solicitação formal da empresa acompanhada de justificativa técnico-científica.”

27. Além disso, a Recorrente protocolará um novo pedido de Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional, de acordo com a Resolução - RDC nº 76/2016, propondo a inclusão do local de fabricação Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda. – Manaus/AM, utilizando a formulação proposta nesses mesmos lotes pilotos. Nesta petição, a Recorrente se compromete a fabricar um lote com a nova

formulação e com o tamanho de lote proposto na petição objeto deste indeferimento.

28. Diante do exposto, a Recorrente requer a esta ilustre Agência que dê provimento ao presente Pedido de Reconsideração do Aresto nº 1.434, de 9 de junho de 2021, publicado no Diário Oficial da União de 10/06/2021 e do Ofício nº 2240341218 de 10/06/2021, revertendo, portanto, a decisão de não provimento do recurso administrativo interposto em face do indeferimento do pedido de Inclusão no Tamanho do Lote Superior a 10 vezes para o produto COMPLEXO B comprimido revestido.
29. Requer, ainda, caso não seja este o entendimento, que a presente petição seja recebida como RECURSO ADMINISTRATIVO COM EFEITO SUSPENSIVO a ser encaminhado para deliberação da instância hierarquicamente superior desta Agência, conforme previsto no § 2º, artigo 15, da Lei nº 9.782/1999.

VI. ANÁLISE

30. As razões para a decisão em 1ª instância foram expostas por meio do Ofício eletrônico nº 0067101171, e versam, basicamente, sobre os excessos de vitaminas apresentados no dossiê de produção dos lotes e os estudos de estabilidade correspondentes. Durante a análise da primeira instância - a justificativa apresentada pela recorrente EMS S/A - quanto à necessidade do uso dos excessos de vitaminas na formulação do produto foi considerada insatisfatória uma vez que não foi comprovada a necessidade do uso dos excessos dos princípios ativos para o medicamento.
31. No cumprimento à notificação de exigência de expediente 0079338/15-8, a recorrente informou que iria proceder a retirada dos excessos de ativos da formulação. Dessa forma, já na terceira e na quarta exigências (expedientes nº 1305097/16-4 e 2128183/16-1) foram apresentados documentos que demonstravam o caminho percorrido pela empresa no sentido de adequar sua formulação e processo produtivo de modo a garantir a qualidade do produto e teor dos seus princípios ativos durante todo o seu período de validade.
32. No entanto, foi verificado, no último cumprimento de exigência, expediente nº 2550485/16-1, que os lotes fabricados tinham tamanhos teóricos de 125 kg (ordens de produção dos lotes LPTF02/0816, LPTF01/1016 e LPTF02/1016, páginas 61, 100 e 138 do cumprimento de exigência expediente nº 2550485/16-1, página 12 das respectivas ordens de produção). Esse tamanho de lote não reflete o tamanho de lote solicitado na petição de alteração de tamanho de lote (625,002 kg), objeto do indeferimento, além de estar fora da faixa de tamanho de lote aprovado para o produto à época (225,00 a 450,00 kg). Assim, a documentação apresentada no último cumprimento de exigência foi considerada insatisfatória para fins de comprovação da qualidade dos lotes de 625,002 kg, que viessem a ser fabricados sem excesso de ativos, o que ensejou o indeferimento da petição.
33. Conforme artigo 66 da RDC nº 48, de 06/10/2009, a inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes tem como referência o tamanho mínimo de comparação em relação ao lote piloto/biolote. Além disso, estaca-se o art. 69 do mesmo ato normativo, *in verbis*:

Seção II

Da inclusão de tamanho do lote superior a 10 vezes

Art. 66. Refere-se à inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote.

(...)

Art. 69. A petição de inclusão do tamanho do lote deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de

Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

- II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a", "c" e "d" do Anexo V;*
- III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;*
- IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;*
- V. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado.*

34. Destaca-se a solicitação do relatório de estudo de estabilidade referente à 1 (um) lote, o qual não se refere a um lote piloto (este é a linha de base), mas sim a um lote do produto acabado fabricado nas condições usuais de fabricação. Portanto, não cabe a apresentação de estudos de estabilidade de lote piloto.
35. Dessa forma, verifica-se que a petição indeferida não atende ao disposto nos incisos III e V do art. 69 da RDC nº 48/2009, vigente à época do peticionamento. Portanto, não se vislumbra a possibilidade de reversão da decisão proferida.
36. Registra-se que, posteriormente ao pleito ora tratado em sede recursal, a recorrente protocolou as devidas petições pós-registro múltiplas paralelas decorrentes da retirada de excesso de ativos da formulação, a saber: exp. nº 1062444/17-9 (10195 - ESPECÍFICO - Alteração menor de excipiente); exp. nº 1062422/17-8 (10207 - ESPECÍFICO - Atualização de especificações e métodos analíticos) e exp. nº 1062456/17-2 (10167 - ESPECÍFICO – Alteração moderada do processo de produção), as quais foram devidamente analisadas e cujo deferimento foi publicado por meio da Resolução Específica - RE nº 692, de 06/03/2020, DOU de 09/03/2020.

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

37. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 12/05/2022, às 18:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1888052** e o código CRC **03765C5A**.