

**VOTO Nº 120/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.911429/2022-99

Expediente nº **3032309/22-1**

Analisa solicitação de excepcionalidade para inclusão de local de fabricação.

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Refiro-me ao pedido de excepcionalidade protocolado pela OPHTHALMOS S.A., CNPJ 61.129.409/0001-05, para a inclusão do local de fabricação do medicamento OPHTAAC 40, suspensão injetável, destinado ao tratamento de inflamações que ocorrem dentro do olho, em um tecido chamado úvea (uveíte).

Tendo como objetivo atender a demanda médica pelo medicamento, a Requerente comprou no ano de 2014 uma nova planta fabril e vem ao longo dos anos realizando a inclusão do local de fabricação dos seus produtos em sua nova planta. Esta informação também foi relatada no pedido de excepcionalidade Processo nº 25351.911053/2022-12, medicamento OPHTCOL, solução injetável.

No dia 26/02/2021, a requerente fez o seu requerimento de inclusão de local de fabricação junto a esta Agência, Expediente nº 0804944/21-1 e Processo 25351.561303/2007-20.

No dia 04/10/2021, a requerente recebeu o OFÍCIO DE INDEFERIMENTO nº 3830245214, ilustrando a ausência de apresentação dos seguintes estudos: Perfil de Dissolução, Produtos de Degradação e Tamanho de Partícula por Difração a Laser.

Com o objetivo de atender aos requisitos técnicos exigidos por esta Agência, a requerente iniciou todos os testes, firmando contratos com empresas especializadas; contudo, infelizmente ainda não conseguiu todos os testes para apresentar um novo requerimento.

Os seguintes documentos técnicos foram anexados com seus respectivos resultados prévios:

- I - Perfil de Dissolução: finalizado
- II - Produtos de Degradação: em andamento
- III - Tamanho de Partícula por Difração a Laser: finalizado

Por todo o relato apresentado e por ser tratar de uma questão de Saúde Pública, a requerente vem apresentar seu pedido de excepcionalidade no que tange à inclusão de local de fabricação do medicamento OPHTAAC 40.

Para esta análise foram solicitadas as manifestações da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) e Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos(GIMED/GGFIS). As informações prestadas estão descritas na NOTA TÉCNICA Nº

## 2. Análise

Em consulta ao sistema DATAVISA, a GQMED informou que o medicamento OPHTAAC 40, forma farmacêutica suspensão injetável, concentração 40 mg/mL, detém registro ativo desde 2009.

Em 01/03/2021, a OPHTHALMOS S.A. protocolou o assunto 11038 - RDC 73/2016 - NOVO - *Substituição de local de fabricação de medicamento estéril*, sob expediente nº 0804944/21-1, cujo indeferimento foi comunicado à empresa pelo Ofício nº 3830245214, como se segue:

(...)

4. Os principais itens que motivaram o indeferimento do pleito são: ausência do dossiê de produção, ausência do perfil de dissolução/ teste comparativo de desempenho in vitro e ausência do doseamento de impurezas e do estudo de degradação forçada. Além disso, foram verificados outros itens de indeferimento e incoerências em relação a documentos importantes para análise desta petição, para os quais as exigências emitidas não foram atendidas satisfatoriamente. Os itens adicionais não conformes são: ausência/ilegibilidade de documentos para isenção do relatório do estudo de estabilidade; ausência de testes considerados importantes para formas farmacêuticas oftálmicas.

### · Ausência do dossiê de produção

A empresa não encaminhou cópia da ordem de produção preenchida relativo a lote real produzido, em desacordo com a Resolução RDC 73/2016. Foi enviado apenas cópia do Registro Mestre do Produto (RMP), não contendo preenchimento do número do lote ou preenchimento da produção de um lote real. Por esse motivo a análise da adequação da substituição do local de fabricação do produto acabado em questão, bem como a análise do relatório de validação de processo produtivo, não foi possível para esta petição.

A ordem de produção do medicamento é imprescindível para avaliar o processo produtivo proposto, bem como verificar se o mesmo está adequado para o produto acabado. Como o relatório não foi enviado, não é possível saber o detalhamento do processo produtivo dos lotes submetidos às provas apresentadas nas petições, o que prejudica a confiabilidade das análises do laudo analítico de controle de qualidade e do estudo de estabilidade. Ademais, sem esse documento, a análise do relatório de validação de processo produtivo é impossibilitada.

Conforme documento “Perguntas e Respostas – RDC 73/2016” disponível no site da Anvisa, o envio dos dossiês de produção com seus respectivos dados brutos (fichas de pesagem, fichas de controle, etc) é obrigatório para as petições que exigem envio da ordem de produção:

*3.20 É necessário enviar dados brutos na documentação das petições pós-registro?*

*[...]Também devem ser enviados os dossiês de produção para determinadas mudanças pós-registro, conforme previsto na RDC 73/2016.*

Portanto, a petição foi considerada como **reprovada** para o item “ordem de produção do medicamento”.

### · Ausência do perfil de dissolução/ teste comparativo de desempenho in vitro

A empresa encaminhou a justificativa transcrita a seguir para o não envio do perfil de dissolução para o medicamento:

*O medicamento Ophthaac® 40, por ser se tratar de uma suspensão injetável, não é aplicável o Perfil de Dissolução.*

No entanto, a dispensa do Perfil de Dissolução não se justifica neste caso. A Resolução RDC 31/2010 deixa bem claro que suspensões não são consideradas isentas da apresentação do perfil de dissolução:

*Art. 22 Não se aplica a realização do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo para as*

*seguintes formas farmacêuticas:*

*I - pós, granulados e formas farmacêuticas efervescentes que ao serem reconstituídos tornam-se soluções;*

*II - semi-sólidos, excetuando-se supositórios;*

*III - formas farmacêuticas administradas como sprays ou aerossóis nasais ou pulmonares de liberação imediata;*

*IV - gases; ou*

*V - líquidos, **exceto suspensões.** (grifo nosso)*

Conforme capítulo <1771> (Ophthalmic Products—Performance Tests) da Farmacopéia Americana (USP), a avaliação de desempenho de produtos oftálmicos deve levar em conta o mecanismo de liberação, método de administração e condições in vivo do local de administração, e dependendo do caso pode ser utilizado método de dissolução desenvolvido conforme capítulo <711> da USP. Considerando que o medicamento Ophtaac 40 é uma suspensão parenteral de ação local, porém prolongada, entendemos que deveria ser apresentado neste caso perfil de dissolução ou teste de liberação in vitro adequado para o uso deste produto, caso a empresa entendesse não ser possível replicar a condição fisiológica de absorção por meio do ensaio de dissolução normal.

Portanto, a petição foi considerada como **reprovada** para o item “perfil de dissolução/ teste comparativo de desempenho in vitro”.

· **Ausência do doseamento de impurezas e do estudo de degradação forçada**

A empresa não realiza doseamento de impurezas para o produto acabado no controle de qualidade nem na estabilidade. Tampouco foi apresentado o estudo de degradação forçada conforme Resolução RDC 53/2015. Conforme a Resolução em questão, a vigência da RDC 53/2015 para este produto se iniciou em 31/12/2020:

*Art. 14. Esta Resolução entra em vigor em 23 de dezembro de 2015 para todos os registros, inclusões de nova concentração ou inclusões de nova forma farmacêutica.*

*§ 1º Para medicamentos já registrados com as classificações listadas no Anexo I, esta Resolução entra em vigor em de 31 de dezembro de 2017.*

*§ 2º Para medicamentos já registrados com as classificações listadas no Anexo II, esta Resolução entra em vigor em 31 de dezembro de 2019.*

**§ 3º Para os demais medicamentos já registrados, esta Resolução entra em vigor em 31 de dezembro de 2020.** (grifo nosso)

Ressalta-se ainda que o capítulo <4> (Mucosal Drug Products—Product Quality Tests) considera o teste de impurezas como sendo um teste “geralmente necessário” para formas farmacêuticas com absorção mucosal, como é o caso dos medicamentos de uso oftálmico:

*Generally Necessary Tests*

*Product quality attributes for mucosal dosage forms should reflect acceptable requirements for marketed products. The following tests should be generally applied to all dosage forms intended for mucosal delivery. Tests that are generally necessary for any article include: Definition, Identification, Assay, and **Impurities (organic, inorganic, and residual solvents)**(grifo nosso). Uniformity of Dosage Units <905> is typically included in a USP product monograph.*

*[...]IMPURITIES*

*Process impurities include those arising from starting materials, synthetic byproducts, and other inorganic and organic impurities that may be present in the drug substance and in the excipients used in the manufacture of the drug product. These impurities are limited, as specified within the drug substance and excipient monographs. Impurities in the drug product may also result from degradation of the drug substance or excipients, from interactions between the drug substance and an excipient, or from interactions between the drug substance and the packaging components. The procedures and acceptance criteria should specifically limit toxic degradation products as well as degradation products that compromise the quality of the article if they exceed certain levels. A more complete discussion of impurities is provided in Impurities in Drug Substances and Drug Products <1086><sup>1</sup> and in ICH Q3B Impurities in New Drug Products.*

Portanto, a petição foi considerada como **reprovada** para o item “doseamento de impurezas/estudo de degradação forçada”.

· **Ausência/ilegibilidade de documentos para isenção do relatório do estudo de estabilidade**

A empresa não apresentou os resultados do estudo de estabilidade acelerada concluído até o tempo 6 meses ou resultados parciais do estudo de estabilidade de longa duração. Foi apresentado apenas o protocolo de estabilidade.

A empresa originalmente foi orientada pela QQMED a apresentar apenas o protocolo de estabilidade conforme ata de reunião realizada em 05/10/2020 apresentada pela empresa. O envio do protocolo neste caso é baseado no parágrafo único do artigo 13 da Resolução RDC 73/2016, desde que não haja mudança significativa do processo de produção nem do material de embalagem. Nesse caso, a empresa deveria apresentar todas as demais documentações exigidas pela legislação vigente – incluindo a avaliação de risco do PATE, justificando o baixo impacto das mudanças na estabilidade dos medicamentos. A análise de risco foi enviada juntamente com a validação de processo, porém a cópia eletrônica enviada está ilegível. A solicitação de uma cópia legível normalmente seria passível de exigência; no entanto, diante da ausência da ordem de produção, ausência do perfil de dissolução/ teste comparativo de desempenho in vitro e ausência do doseamento de impurezas e do estudo de degradação forçada não serão realizadas exigências para esta petição.

· **Ausência de testes considerados importantes para formas farmacêuticas oftálmicas**

Em análise aos laudos de controle de qualidade do produto acabado foi detectada a ausência de certos testes considerados pela Farmacopéia Americana (USP) como importantes para formas farmacêuticas de uso oftálmico. Conforme capítulo <4> (Mucosal Drug Products—Product Quality Tests) devem ser considerados para formas farmacêuticas oftálmicas os seguintes testes, que não estão presentes atualmente na especificação do produto acabado: material particulado, tamanho de partícula, osmolaridade e viscosidade.

A ausência de tais testes seria normalmente passível de exigência; no entanto, diante da ausência da ordem de produção, ausência do perfil de dissolução/ teste comparativo de desempenho in vitro e ausência do doseamento de impurezas e do estudo de degradação forçada não serão realizadas exigências para esta petição.

Não há recurso protocolado pela empresa frente ao indeferimento desse expediente.

Os motivos que deram causa à reprovação da petição também não foram integralmente elucidados no pedido de excepcionalidade e vão além daqueles elencados pela Requerente no pleito. Pode-se citar, por exemplo, que a empresa não informou a previsibilidade de execução de outros testes importantes para formas farmacêuticas oftálmicas, como osmolaridade e viscosidade, e o relatório dos estudos de estabilidade conduzidos com o produto.

Ademais, o estudo de adequação do medicamento OPHTAAC 40 à Resolução RDC 53/2015, que estabelece os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, não foi apresentado no ato do protocolo da petição de pós-registro, realizado em 01/03/2021. Para o caso em tela, conforme nova redação dada pela RDC nº 171/2017, a Resolução passou a vigorar a partir de 31 de dezembro de 2020. A condução do estudo de degradação forçada é um requerimento técnico aplicado pela Agência desde 2015 e reconhecidamente importante para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia de medicamentos, não havendo razoabilidade para desconsiderá-lo em um planejamento de substituição de planta fabril.

Por fim, a QQMED entendeu que o pedido de excepcionalidade se trata de um instrumento equivocado utilizado pela empresa frente a manifestação de indeferimento já exarada pela Agência para o expediente nº 0804944/21-1, assunto 11039 - RDC 73/2016 -

*SIMILAR - Substituição de local de fabricação de medicamento estéril.* Assim, a QMED se manifestou CONTRÁRIA ao pedido de implementação da *substituição* do local de fabricação estéril sem análise prévia.

A GIMED/GGFIS concluiu que o tema trata especificamente da não realização de testes de controle de qualidade e que não caberia sua manifestação sobre o assunto. Ainda, informou que o [Painel de Medicamentos](#) identificou 14 produtos e 10 fabricantes e conforme os [dados de descontinuação](#), não há notificações para este fim.

### 3. Voto

Por todo o exposto, manifesto-me CONTRÁRIA ao pedido excepcional para implementação da *substituição* do local de fabricação estéril sem análise prévia, ficando condicionada também à verificação das condições de Boas Práticas de Fabricação da empresa pela GIMED/GGFIS.

Solicito a inclusão na pauta do Circuito Deliberativo para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 30/05/2022, às 18:09, 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](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 **1896851** e o código CRC **6C44DF93**.