

VOTO Nº 195/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.222724/2002-23

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 2405559/21-8; 2405204/21-5; 2405406/21-7; 2405549/21-2; 2404948/21-1; 2404391/21-6; 2404421/21-2.

Empresa: Eurofarma Laboratórios S.A.

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Indeferimentos motivados por auditoria realizada na empresa, entre 19/10/2009 e 23/10/2009, após análise da documentação de pós-registro submetida; a GGMed decidiu pelo indeferimento da renovação do registro do medicamento e das petições pós-registro. Voto por CONHECER e NEGAR provimento aos recursos.

Área responsável: GGMed

Relator: Cristiane Rose Jourdan Gomes.

1. DO RELATÓRIO

Tratam-se de recursos administrativos de 2ª instância - interpostos pela empresa Eurofarma Laboratórios S.A. - referentes às petições de Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional; Renovação de Registro de Medicamento; Alteração moderada de excipiente; Alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento; Inclusão no Tamanho do Lote superior a 10 vezes; Alteração de excipiente e Alteração da Produto do Medicamento CLORIDRATO DE AMTRIPTILINA (genérico, comprimido revestido), sob o processo nº 25351.222724/2002-23, expedientes nºs 2405559/21- 8; 2405204/21-5; 2405406/21-7; 2405549/21-2; 2404948/21-1; 2404391/21-6; 2404421/21-2, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos (GGREC), na 16ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 19 de maio de 2021, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 110/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.429, de 19/5/2021, publicado em 20/05/2021.

Para melhor compreensão dos documentos e expedientes envolvidos seguem as informações agrupadas:

Assunto de	Nº Exp	Nº Exp	Nº Despacho Juízo
------------	--------	--------	-------------------

contra decisão proferida pela Coordenação de Pós-registro (COPRE) vinculada a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), que publicou o indeferimento das petições de Renovação de registro do medicamento genérico CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA (comprimido revestido) e petições pós-registro referentes ao mesmo processo.

Motivada por auditoria de petições pós-registro realizada na empresa, entre 19/10/2009 e 23/10/2009, para verificação das petições anuídas em conformidade com a IN nº 6/2009, a GGMED decidiu pelo indeferimento da renovação do registro do medicamento e das petições pós-registro.

A Gerência-Geral de Medicamentos emitiu Despachos de Não Retratação para todos os expedientes supracitados, nos quais constam as insatisfatoriedades identificadas em auditoria pós-registro, e reforça que os dados apresentados em aditamentos, por meio de novas petições, foram insuficientes para reconsideração dos respectivos indeferimentos.

Em 19/5/2021 foi realizada a 16ª Sessão de Julgamento Ordinária em que a Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DOS RECURSOS E NEGAR-LHES PROVIMENTO.

Em 24/5/2021, a Coordenação Processante (CPROC) enviou os motivos que ensejaram o não provimento aos recursos administrativos de 1ª instância, por meio dos ofícios eletrônicos nº 2003356217, 2003274219, 2003399211, 2003363210, 2003360215, 2003379216 e 2003382216, acessados pela recorrente em 25/5/2021.

Em 21/6/2021, a Recorrente protocolou os recursos administrativos de 2ª instância, sob expedientes nºs 2405559/21-8; 2405204/21-5; 2405406/21-7; 2405549/21-2; 2404948/21-1; 2404391/21-6 e 2404421/21-2.

Em 12/8/2021 os representantes da recorrente foram atendidos pela Primeira Coordenação de Recursos Especializada (CRES1) por meio de reunião virtual, Audiência no44732.

Em 18/08/2021, a GGREC emitiu o despacho de não retratação DESPACHO Nº 136/2021-GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 22/03/2022, os representantes da recorrente foram atendidos por representantes de todas as Diretorias por meio de reunião virtual, na qual foram apresentadas informações sobre o histórico do processo e pleiteado o retorno do mesmo para análise da área técnica.

Face as informações apresentadas pela empresa, esta Diretoria entendeu ser necessária a realização de análises adicionais da documentação referente às petições indeferidas e consulta quanto ao risco de desabastecimento em caso de indisponibilidade do medicamento genérico cloridrato de amitriptilina 25 mg, comprimido revestido do laboratório EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A., visto que tal questão não foi abordada nem pela empresa e nem pelas áreas da Anvisa até aquele momento.

2. DA ADMISSIBILIDADE DOS RECURSOS

Quanto à admissibilidade, verifica-se o atendimento aos pressupostos objetivos e subjetivos, conforme determina a legislação vigente, possuindo previsão legal para os recursos administrativos, sendo esses tempestivos, interpostos por pessoa legitimada perante a Anvisa, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. O atendimento aos pressupostos ora mencionados se fundamenta no art. 63 da Lei nº 9.784/1999, nos arts. 6º e 8º da Resolução RDC nº 266/2019, no art. 38 do anexo I da Resolução RDC nº 255/2018 e no § 3º do art. 3º da Lei nº 13.411/2016.

cloridrato de amitriptilina	25	25	Ativo
celulose microcristalina	40,38	40,38	Diluyente
lactose	41	41	Diluyente
fosfato de cálcio dibásico	0,63	0,63	Diluyente
amido pré-gelatinizado	12,66	12,66	Aglutinante
dióxido de silício coloidal	0,63	0,63	Lubrificante
hidroxipropilcelulose	5,06	5,06	Aglutinante
dióxido de titânio	1,15	1,15	Opacificante
estearato de magnésio	1,26	1,26	Lubrificante
hidroxipropilmetilcelulose	3,45	3,45	Formador de filme
polietilenoglicol	0,35	0,35	Plastificante
água	--	0,04	Solvente
cloreto de metileno	qsp	--	Solvente
álcool etílico	qsp	--	Solvente

4. Houve alteração nos excipientes água, cloreto de metileno e álcool etílico, cuja função na fórmula é solvente. Dessa forma, conforme Anexo da Resolução RDC 48/2009, a alteração pretendida é classificada como alteração moderada de excipiente.

5. A empresa aprovada para a fabricação do medicamento é Eurofarma Laboratórios Ltda – Unidade 2, localizada em Campo Belo, São Paulo/SP. Nesta petição, a empresa detentora do registro solicita a inclusão do local de fabrico localizado em Itapevi, que se refere à unidade 3 da empresa Eurofarma Laboratórios Ltda.

6. A empresa tinha aprovado um tamanho de biolote igual a 8 kg e propõe a inclusão de um lote de 482,6 kg. Assim, a alteração solicitada é maior que dez vezes o tamanho do lote registrado.

7. Os equipamentos registrados e propostos para o medicamento são:

SITUAÇÃO ATUAL	SITUAÇÃO PROPOSTA
Moinho Granulador Cônico Quadro Comil	Moinho Granulador Cônico Quadro Comil e Servolift
Misturador em V 3 –15 L	Misturador Bin 320 –1360 L
Compressora Riva	Compressora Courtoy
Moinho Coloidal	Moinho Coloidal
Revestidora GS 10 –100 L	Revestidora Vector 165 –550 L

8. A empresa propõe o seguinte processo de produção:

Etapa	Substância	Operação	Parâmetros	Equipamento
1. Manipulação	cloridrato amitriptilina + fosfato de cálcio + celulose + amido + hipromelose	Quebra de grumos	Malha 2mm, vel. de 2695 rpm	Moinho granulador cônico
2. Manipulação	Item 1	Mistura	20 min, 8 rpm	Misturador Bin
3. Manipulação	Dióxido silício + estearato magnésio	Quebra de grumos	Malha 0,6mm, vel. de 2695 rpm	Moinho granulador cônico
4. Manipulação	Item 2 + item 3	Mistura	5 min, 8 rpm	Misturador Bin
5. Compressão	Item 4	Compressão	PM: 127 mg Diâmetro: 6mm Altura: 3,8 mm	Compressora
6. Preparo suspensão de revestimento	Hipromelose + macrogol + água	Homogeneização	66 rpm	Tanque de abastecimento
7. Preparo suspensão de revestimento	Dióxido de titânio + água	Homogeneização	N/A	Tacho de aço inox agitador

8. Preparo suspensão de revestimento	Água + item 7 + item 6	Uniformização	20 minutos, 2000 a 2200 rpm	Moinho coloidal
9. Revestimento	Item 8	Revestimento		Drageadeira

9. Conforme verificado na documentação encaminhada pela empresa, a ordem de produção do lote 168899, de 03/2010 (bulk 168576) houve várias alterações das informações obtidas na fabricação do lote: nas páginas 9 e 10, informação de que o roteiro de fabricação aplicava-se somente a lotes de 1090000 comprimidos foi rasurada, sendo que o lote era de 3.800.000 comprimidos; na página 9, houve inclusão manual do equipamento Granulador Quadro Comil na etapa de granulação; nas páginas 10 e 11, houve correção manual da velocidade de rotação de 6 rpm para 8 rpm, deixando em dúvida qual a velocidade de rotação do equipamento que foi utilizado; na página 17 foi alterada as especificações de dureza e desintegração do comprimido na etapa de compressão e foi incluído o equipamento “compressora Fette3090”, que não faz parte do processo de produção proposto; na página 22 foram corrigidos manualmente os resultados de rendimento da etapa de compressão; na página 28, havia uma observação acerca da pesagem das matérias-primas, que foi rasurada, sem justificativa; na página 31, o resultado da temperatura foi corrigido de 28°C para 18°C, sendo que a especificação é de 18°C a 24°C; na página 33, o equipamento Moinho “ultra turrax” foi alterado manualmente para moinho “coloidal” e a “Tag” do equipamento foi alterada, deixando dúvida quanto à qual equipamento foi utilizado nesta etapa de produção; na página 34, a velocidade de rotação foi alterada manualmente de 4 a 8 rpm para 200 a 220 rpm, e o resultado obtido foi alterado de 118 rpm para 2100 rpm; nas páginas 35 e 36, houve correção manual dos parâmetros da drageadeira (fluxo de ar, abertura do leque, velocidade da caçamba, pressão da caçamba, fluxo de ar, temperatura de ar de saída).

Desta maneira, a ordem de produção apresentada foi considerada insatisfatória, uma vez que correções manuais devem ser evitadas de modo a não gerar dúvidas e erros ao longo do processo de produção, garantindo a reprodutibilidade do processo produtivo. O dossiê deveria apresentar as informações e parâmetros definidos e aprovados pela Garantia de Qualidade, sem necessidade de correções manuais de etapas e parâmetros de produção, o que podem interferir na qualidade final do produto, não garantindo a reprodutibilidade dos lotes produzidos, conforme Resolução RDC 17/2010:

Art. 11. O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que:

II - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas em documento formalmente aprovado e as exigências de BPF cumpridas; (grifo nosso)

Art. 247. Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado.

Parágrafo único. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada pela Garantia da Qualidade, com a participação do Controle de Qualidade, quando aplicável.

10. A empresa apresentou relatório de estudo de estabilidade parcial, de 17/06/2010, referente ao lote 168899, fabricado com fármaco da empresa Dipharma (Trifarma SPA). De acordo com a tabela apresentada, o estudo de estabilidade acelerada completo de um lote do produto não foi concluído, sendo apresentados resultados para apenas 3 meses. A empresa não comprovou a estabilidade do medicamento, pois o estudo de estabilidade acelerada apresentado não estava completo:

2.10. Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações (grifo nosso)

11. A empresa apresentou estudo de estabilidade de acompanhamento do lote 127500, fabricado em 01/2008, com resultados de 12 e 24 meses. Para as alterações, a empresa deve apresentar estudo de estabilidade acelerada e de longa duração com análises periódicas a fim de comprovar o prazo de validade proposto. Desta maneira, o estudo não foi aceito, uma vez que a empresa não apresentou estudos conforme a legislação, pois o estudo de estabilidade de acompanhamento somente pode ser aceito no caso de não haver nenhuma alteração no produto, durante o período de validade, conforme disposto na Resolução RE 1/2005:

3.5. O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração conforme preconizado neste Guia.

12. A empresa apresentou estudo de fotoestabilidade do lote 168899, comprovando que o produto não é fotosensível, quando acondicionado em sua embalagem primária.

13. A empresa apresentou estudo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo nº. 063/10, de 07/2010, realizado pelo Laboratório de Equivalência Farmacêutica da Eurofarma Laboratórios – EQFAR 038. O estudo foi realizado para alterações de processo de produção, equipamentos, excipientes e tamanho de lote acima de 10 vezes. A empresa realizou o estudo com o medicamento de referência, uma vez que não havia lote disponível nas condições anteriormente aprovadas.

14. A empresa apresentou perfil de dissolução comparativo nº. 026/10, de 05/2010, realizado pelo Laboratório de Equivalência Farmacêutica da Eurofarma Laboratórios – EQFAR 038. O estudo foi realizado para alteração de local de fabricação e foi realizado comparando lotes fabricados nas duas unidades da empresa.

15. A empresa apresentou cópia de laudo de controle de qualidade do estearato de magnésio, para comprovação de que a matéria-prima tem origem vegetal e está isento de risco de Encefalopatia espongiiforme transmissível.

16. A situação da empresa proposta como fabricante do medicamento Eurofarma Laboratórios Ltda. (Rodovia Castelo Branco, 3565. Itapevi/SP) junto à Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos é satisfatória para a linha de produção e forma farmacêutica do medicamento, conforme Relatório de Inspeção de 18/12/2009, referente à inspeção realizada em 18/05/2009.

(...)

A petição de Alteração da Produção do Medicamento cloridrato de amitriptilina, foi indeferida pelas motivações expostas por meio do Ofício 0208554132.

(...)

Em outubro de 2009, foi realizada auditoria na empresa Eurofarma, localizada em São Paulo/SP. A auditoria de petições pós-registro foi realizada para verificação das petições anuídas em conformidade com a Instrução Normativa nº 6/2009. A empresa teve as seguintes petições anuídas para o processo de registro do medicamento genérico cloridrato de amitriptilina 25 mg:

Alteração de excipientes: 156047/08-6

Alteração de produção: 454029/07-8

II. Da análise:

Durante auditoria de registro, foram verificados todos os documentos pertinentes às petições anuídas, sendo encontradas não-conformidades que motivaram o indeferimento da petição:

Estudos de estabilidade: foi constatado que a empresa realizou os estudos de estabilidade do lote 96646 em desacordo com a Resolução RE 1/2005. O medicamento se manteve estável de acordo com o estudo de estabilidade acelerado e o estudo de longa duração em andamento, no entanto, não foram respeitados os períodos em que as amostras deveriam ter sido analisadas, conforme estabelecido no protocolo e na Resolução RE 01/2005.

O objetivo do estudo de estabilidade é a obtenção de evidências do comportamento do produto e a variação da sua qualidade ao longo do tempo sob condições de temperatura, umidade, luz e estabelecer as condições de armazenamento e prazo de validade.

Equipamentos: A empresa alterou os equipamentos utilizados na fabricação dos lotes sem prévia aprovação da Anvisa. O lote 149792, de 18/03/2009 e lote 136310, de 15/07/2008 foram produzidos com o equipamento misturador Bin, enquanto que o equipamento aprovado era misturador em V.

De acordo com a Lei 6.360/1976, a empresa não cumpriu as determinações legais, uma vez que realizou alterações no produto sem prévia autorização da Anvisa:

Art. 6º - A comprovação de que determinado produto, até então considerado útil, é nocivo à saúde ou não preenche requisitos estabelecidos em lei implica na sua imediata retirada do comércio e na exigência da modificação da fórmula de sua composição e nos dizeres dos rótulos, das bulas e embalagens, sob pena de cancelamento do registro e da apreensão do produto, em todo o território nacional.

Parágrafo único. É atribuição exclusiva do Ministério da Saúde o registro e a permissão do uso dos medicamentos, bem como a aprovação ou exigência de modificação dos seus componentes.

(...)

Art. 19 - Será cancelado o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos, sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações anunciadas em bulas, rótulos ou publicidade. (grifo nosso)

(...)

4. DA DECISÃO DA GGREC

O recurso de primeira instância teve seu provimento negado pela GGREC com a seguinte motivação:

(...)

2.4.1 Quanto ao estudo de estabilidade

Conforme descrito nos ofícios de indeferimento, a empresa conduziu os estudos de estabilidade em desacordo com a legislação vigente à época, Resolução RE nº 1/2005. A frequência dos testes do estudo de estabilidade é ditada pela referida resolução e devem ser respeitados, pois fazem parte de um racional técnico que torna eficiente e possível a avaliação de tendência dos resultados dentro da análise global dos dados do estudo.

A área técnica cita nos ofícios de indeferimento:

Estudos de estabilidade: foi constatado que a empresa realizou os estudos de estabilidade do lote 96646 em desacordo com a Resolução RE 1/2005. O medicamento se manteve estável de acordo com o estudo de estabilidade acelerado e o estudo de longa duração em andamento, no entanto não foram respeitados os períodos em que as amostras deveriam ter sido analisadas, conforme estabelecido no protocolo e na Resolução RE 01/2005.

O objetivo do estudo de estabilidade é a obtenção de evidências do comportamento do produto e a variação da sua qualidade ao longo do tempo sob condições de temperatura, umidade, luz e estabelecer as condições de armazenamento e prazo de validade.

Em complementação, a área técnica informa:

A empresa apresentou relatório de estudo de estabilidade parcial, de 17/06/2010, referente ao lote 168899, fabricado com fármaco da empresa Dipharma (Trifarma SPA). De acordo com a tabela apresentada, o estudo de estabilidade acelerada completo de um lote do produto não foi concluído, sendo apresentados resultados para apenas 3 meses. A empresa não comprovou a estabilidade do medicamento, pois o estudo de estabilidade acelerada apresentado não estava completo.

A empresa alega em sua defesa:

Com relação ao estudo de estabilidade, a empresa esclarece que foram apresentados os resultados parciais do estudo (até o 3º mês), pois conforme Ofício no 801/2010 – COPRE/GTFAR/GGMED/ANVISA, recebido em 28/06/2010, a Eurofarma deveria apresentar argumentações necessárias quanto à inspeção realizada em out/2009 no prazo de 10 dias. Dessa forma, foram protocoladas as novas petições pós registro neste prazo, apresentando para tanto a documentação e dados disponíveis na ocasião (...)

Segundo a Resolução RE 1/2005:

2.10. Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.

Dessa forma, os estudos de acompanhamento apresentados não foram aceitos como válidos já que sua aplicabilidade não estava de acordo com o que a norma determina. A legislação previa esse tipo de estudo quando não houvesse nenhuma alteração no produto, durante o período de validade. De acordo com o exposto, o produto passou por alterações que ocorreram ao longo do seu período de validade. Cita-se o que determina o item 3.5 da Res. RE 1/2005:

3.5. O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração conforme preconizado neste Guia.

Seguindo neste tópico, em 2013, a empresa anexa aos recursos estudos de estabilidade com dados de estudo de 24 meses. Porém, como partimos do fato dos lotes terem sido

produzidos em desacordo com o registro e sem reprodutibilidade, conforme será discorrido no item 2.4.2, os dados desse novo estudo estão comprometidos para o que se pretendia com o recurso.

Ressalta-se que, o fato de a empresa não ter tempo hábil para executar e apresentar os resultados de estabilidade, na ocasião dos protocolos realizados em julho de 2010, não está no controle do agente regulador. Cabe à detentora do registro se organizar para que, no momento do pleito, apresente documentação conforme a legislação determina. Os canais para esclarecimentos existem e, tanto são acessíveis que a empresa anexou aos recursos atas de reuniões e obteve a oportunidade de protocolar novas petições e aditamentos posteriores.

Diante do exposto, o item de indeferimento não pode ser reconsiderado.

2.4.2 Quanto à produção do medicamento

Em relação à ordem de produção do medicamento, destaca-se as informações expostas pela área técnica nos ofícios 0092016139 e 0092049135, que apontam que, conforme verificado na documentação encaminhada pela empresa, a ordem de produção do lote 168899, de 03/2010 (bulk 168576) apresentou várias alterações das informações obtidas na fabricação do lote:

- nas páginas 9 e 10, a informação de que o roteiro de fabricação aplicava-se somente a lotes de 1090000 comprimidos foi rasurada, sendo que o lote era de 3.800.000 comprimidos;
- na página 9, houve inclusão manual do equipamento Granulador Quadro Comil na etapa de granulação;
- nas páginas 10 e 11, houve correção manual da velocidade de rotação de 6 rpm para 8 rpm, deixando em dúvida qual a velocidade de rotação do equipamento que foi utilizado;
- na página 17 foi alterada as especificações de dureza e desintegração do comprimido na etapa de compressão e foi incluído o equipamento “compressora Fette 3090”, que não faz parte do processo de produção proposto;
- na página 22 foram corrigidos manualmente os resultados de rendimento da etapa de compressão;
- na página 28, havia uma observação acerca da pesagem das matérias-primas, que foi rasurada, sem justificativa;
- na página 31, o resultado da temperatura foi corrigido de 28°C para 18°C, sendo que a especificação é de 18°C a 24°C;
- na página 33, o equipamento Moinho “ultra turrax” foi alterado manualmente para moinho “coloidal” e a “Tag” do equipamento foi alterada, deixando dúvida quanto à qual equipamento foi utilizado nesta etapa de produção;
- na página 34, a velocidade de rotação foi alterada manualmente de 4 a 8 rpm para 200 a 220 rpm, e o resultado obtido foi alterado de 118 rpm para 2100 rpm;
- nas páginas 35 e 36, houve correção manual dos parâmetros da drageadeira (fluxo de ar, abertura do leque, velocidade da caçamba, pressão da caçamba, fluxo de ar, temperatura de ar de saída).

A recorrente inicia sua defesa esclarecendo que a observação de que o lote aplicava-se somente a lotes de 109.000 foi cancelada por tratar-se de uma informação que havia sido inserida equivocadamente no cadastro do roteiro de fabricação, não se tratando, portanto, de uma rasura conforme indicado por esta Agência. Outros pontos destacados das justificativas da empresa:

Cumpre-nos esclarecer que não houve de fato uma inclusão de equipamento na etapa de granulação e sim um detalhamento do registro da marca do equipamento utilizado. Vale destacar que os parâmetros de velocidade e o tamanho da malha que conferem a característica do granulado foram mantidos, o que ratifica a informação de que realmente não se trata de uma inclusão de equipamento. Além disso, embora a velocidade de rotação do equipamento tenha sido manualmente alterada de 6 rpm para 8 rpm, considerando que foi o próprio operador a registrar a alteração, datar e assinar, não há dúvidas de qual a velocidade de rotação utilizada na fabricação do lote.

Importante mencionar que as especificações de dureza e desintegração do comprimido na etapa de compressão não foram alteradas, mais sim restringidas para maior controle do processo. Vale destacar que ambas estão compreendidas dentro da faixa inicialmente estabelecida. Além disso, conforme pode ser observado nos quadros comparativos enviados nas petições pós-registro em questão, a compressora Fette3090 está mencionada no processo proposto para o local de fabricação Itapevi, bem como a compressora Courtoy. Enfatizamos que trata-se apenas de detalhamento das marcas do equipamentos, não existindo entre eles diferenças quanto ao seu funcionamento.

na página 22 foram corrigidos manualmente os resultados de rendimento da etapa de compressão; na página 28, havia uma observação acerca da pesagem das matérias-primas, que foi rasurada, sem justificativa; na página 31, o resultado da temperatura foi corrigido de 28°C para 18°C, sendo que a especificação é de 18°C a 24°C;

A recorrente continua suas alegações, citando:

Em relação aos resultados de rendimento constantes na página 22 e o registro de temperatura da página 31, estes foram corrigidos manualmente, datados e assinados pelo operador, sendo este o procedimento no caso de algum erro no preenchimento dos parâmetros observados no processo, de acordo com as Boas Práticas de Fabricação.

Quanto à observação acerca da pesagem das matérias-primas, a empresa esclarece que embora o campo tenha sido cancelado, a própria justificativa constante na observação esclarece sobre a não necessidade de preenchimento dos campos.

(...)

*O equipamento efetivamente utilizado na fabricação do lote é o Moinho Coloidal, cuja faixa de velocidade de rotação é 2000 a 2200 rpm. O próprio operador registra a utilização deste equipamento, não deixando, portanto, dúvidas sobre qual equipamento foi utilizado, além disto, através das fichas de identificação de equipamentos, seria possível verificar a utilização deste moinho no processo. Quanto aos parâmetros, vale destacar que estes foram **corrigidos manualmente conforme faixa estabelecida para o moinho utilizado** e que **as faixas de 4 a 8 rpm estavam diretamente relacionadas ao Ultra Turrax**. Com relação ao resultado obtido, trata-se apenas de correção de um lançamento indevido.*

(...)

*Quanto à drageadeira, a empresa esclarece que **houve de fato estabelecimento de uma faixa de especificação para os parâmetros de calibração**, em substituição aos anteriormente informados, conforme a seguir:*

Fluxo de ar: 100 a 110 L/min

Abertura do leque: 40 a 60 L/min

Total: 140 a 170 L/min

(grifos nossos)

Concluindo os aspectos relacionados ao relatório de produção, fica realmente evidente que a ordem de produção apresentada pela empresa possui diversos pontos de correções manuais que devem ser evitadas de modo a não gerar dúvidas e erros ao longo do processo de produção, garantindo sua reprodutibilidade. O referido relatório de produção, ou dossiê, deveria apresentar as informações e parâmetros definidos e aprovados pela Garantia de Qualidade, conforme validação do processo, sem a necessidade de correções manuais de etapas e parâmetros de produção, os quais podem interferir substancialmente na qualidade final do produto, não garantindo a reprodutibilidade dos lotes produzidos, configurando a falta de observação e cumprimento da Resolução RDC 17/2010, *in verbis*:

Art. 11. O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que:

II - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas em documento formalmente aprovado e as exigências de BPF cumpridas;

Art. 247. Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado.

Parágrafo único. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada pela Garantia da Qualidade, com a participação do Controle de Qualidade, quando aplicável.

Diante do exposto, o item de indeferimento não foi reconsiderado.

2.4.3 Quanto ao conhecimento do Ofício nº 0208554132

Conforme pode ser constatado no trecho retirado do recurso, expediente 0175273/13-1, protocolado em 07/03/2013, a empresa apresenta as alegações com base no que a área técnica menciona nos ofícios 0092016139 e 0092049135, acrescentando o que segue:

Eurofarma Laboratórios S.A., inscrita no CNPJ/MF sob o nº 61.190.096/0001-92, com sede à Avenida Vereador José Diniz, 3.465, Campo Belo, vem muito respeitosamente, por meio de sua Representante Legal infra-assinada, esclarecer que este recurso está sendo instruído conforme Ofícios de Indeferimento nº 0092049135/2013 e nº 0092016139/2013 (ANEXO I), uma vez que até o presente momento não foi recebido pela empresa Ofício contendo a motivação para o indeferimento da petição objeto deste recurso.

A Eurofarma informa ainda que já entrou em contato com esta Agência através do e-mail de 06/03/2013 e também via SAT (Protocolo de Atendimento: 2013078820) solicitando o envio dos referidos ofícios, sem até o momento, obter resposta, vide ANEXO II.

Nesse ponto, verifica-se que o indeferimento relacionado à petição de Alteração da produção do medicamento, expediente 454029/07-8, diferentemente das demais tratadas neste voto, foi publicado posteriormente, por meio da Resolução RE nº 675, de 22/02/2013, sendo que o Ofício de indeferimento expediente 0208554132, foi enviado apenas em 19/03/2013 e lido pela empresa em 20/03/2013, conforme dados abaixo, conforme banco de dados DATAVISA:

Empresa	Data de Leitura	Lido por	CPF do Leitor
61.190.096/0001-92 - EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	20/03/2013 07:30:07	TAIANY PEREZ	410.711.598-44

Em que pese o protocolo do recurso correspondente tenha sido realizado em data anterior ao conhecimento dos motivos de indeferimento (07/03/2013), provavelmente a fim de observar o prazo legal de 10 dias vigente à época, a partir da publicação Resolução RE nº 675, de 22/02/2013, a recorrente optou pelo protocolo do recurso sem o completo conhecimento dos motivos. Entretanto, de posse das informações acessadas em 20/03/2013, a recorrente poderia ter-se utilizado da ferramenta de protocolo da documentação via Aditamento, o que não foi realizado até a presente data.

Dessa forma, a verificação da produção de lotes sem a devida anuência ou aprovação da Anvisa, pelo que foi exposto no Ofício 0208554132, a empresa teria produzido os lotes 136310 (de 15.07.2008) e 149792 (de 18.03.2009) utilizando equipamento divergente do apresentado no registro do medicamento.

Sem apresentar defesa específica para esse indeferimento, mas considerando também todos os pontos elencados nos itens 2.4.1 e 2.4.2, a empresa não conseguiu superar este item de indeferimento.

Adicionalmente, portanto, verifica-se que, de acordo com a Lei 6.360/1976, a empresa não cumpriu as determinações legais, uma vez que realizou alterações no produto sem prévia autorização da Anvisa:

Art. 6º - A comprovação de que determinado produto, até então considerado útil, é nocivo à saúde ou não preenche requisitos estabelecidos em lei implica na sua imediata retirada do comércio e na exigência da modificação da fórmula de sua composição e nos dizeres dos rótulos, das bulas e embalagens, sob pena de cancelamento do registro e da apreensão do produto, em todo o território nacional.

Parágrafo único. É atribuição exclusiva do Ministério da Saúde o registro e a permissão do uso dos medicamentos, bem como a aprovação ou exigência de modificação dos seus componentes.

(...)

Art. 19 - Será cancelado o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos,

sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações anunciadas em bulas, rótulos ou publicidade.

Conforme citado ao longo deste voto, a recorrente teve oportunidade de discutir as petições, quando em reunião com a área técnica, como também de redefinir a trajetória quanto aos pontos de insatisfatoriedade. No entanto, a empresa apresentou aditamento com petições que, conforme constatado, não superaram as insatisfatoriedades. Além de ter sido constatado que a empresa implementou alterações protocoladas e consideradas insatisfatórias, não conseguindo reverter os pontos em recurso.

Ressalta-se que, no transcorrer dos recursos apresentados, a empresa não agrega informações que possam modificar o entendimento anterior quanto à ausência de elementos que garantam a reprodutibilidade dos seus resultados a partir das técnicas que foram apresentadas. As ordens de produção deixam transparentes as falhas na produção a ponto de comprometer a confiabilidade no sistema de garantia de qualidade da empresa.

A confiança de que o medicamento vai atender ao que se pretende, com a devida segurança e eficácia, não se resume ao fato de os ensaios serem aprovados dentro das especificações estabelecidas. Também tem grande relevância o fato das técnicas envolvidas na produção e no controle de qualidade gerarem dados reprodutíveis, impactando diretamente no nível de confiança do medicamento produzido.

2.4.4 Quanto ao estudo de bioequivalência

Outro ponto destacado em recurso foi o fato de o estudo de bioequivalência realizado pela empresa não ter sido citado. Esse estudo, expediente nº 1153915/16-1, protocolado em 11/01/2016, sob o assunto de petição 10416 - GENÉRICO - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção, foi aprovado pela CETER em 10/06/2019.

No entanto, além da documentação ter sido aprovada em data muito posterior aos fatos narrados neste voto, como já discorrido, os vários pontos de insatisfatoriedade, principalmente aqueles envolvidos com a reprodutibilidade dos resultados, comprometem a aplicabilidade do estudo nestes pleitos. Sem contar com o fato de que as alterações que foram implementadas sem autorização da Anvisa consubstanciam a afirmação de que os lotes submetidos às várias análises já não representam o medicamento registrado.

Importante destacar que a análise do aditamento expediente nº 1153915/16-1 não está estritamente vinculada ao presente processo de registro de medicamento genérico, podendo ser considerada pela Anvisa em outro(s) processo(s) de registro no(s) qual(is) se demonstre aplicável.

Assim, com base neste Voto, não se vislumbra a reversão das decisões proferidas.

5. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE NO RECURSO DE SEGUNDA INSTÂNCIA

Preliminarmente, em sua peça recursal, a empresa discorre sobre a tempestividade do recurso e o efeito suspensivo citando que "não sendo reconsiderada a decisão recorrida, o recebimento do presente Recurso Administrativo ocorrerá em seu intrínseco efeito suspensivo, permanecendo suspensos, assim, todos os efeitos da decisão constante no Voto nº 110 e no Aresto nº 1.429/2021, a qual manteve o indeferimento do pedido de renovação do registro sanitário do medicamento em comento e também os pedidos pós registro, tendo a empresa o direito de permanecer fabricando e comercializando o produto regulamente."

A empresa, em sua peça recursal, cita a linha do tempo do produto contemplando toda movimentação que ocorreu no processo, bem como as atualizações regulatórias que ocorreram entre o protocolo dos pleitos e o não provimento dos recursos administrativos, além de um quadro comparativo explicitando as mudanças pleiteadas que apresentam impacto na fórmula.

Além disso, alega que desde o protocolo do registro do medicamento genérico cloridrato de amitriptilina, em 2007, e seu indeferimento, em 2013, obteve sucessivos Certificados de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). Diante disso, a recorrente afirma que as não conformidades apontadas no relatório de inspeção entregue à empresa em 2010 já

estariam superadas.

A recorrente também alega que durante a tramitação do presente recurso a empresa apresentou diversas petições de alterações pós-registro e também mais 2 (dois) pedidos de renovação do registro sanitário, protocolizados em 03/2013 e 10/2018.

A recorrente ressalta que, em virtude do tempo decorrido entre o pedido de renovação, apresentado em 2007 e o momento atual, ocorreram muitas mudanças regulatórias e, com isso, a necessidade de atualização por parte da empresa. Reforça também a ausência de risco sanitário, a partir do histórico de farmacovigilância do produto. Cita a produção de 16.008.129 unidades (cartucho) da família “amitriptilina comprimido revestido” nesse período de vida do medicamento, que teve seu início de produção no ano de 2003, tendo sido fabricado até 24/05/2021.

Mais adiante, a recorrente adentra a decisão do Aresto 1.429/2021 rebatendo o argumento que a empresa teria implementado mudanças no registro sem aprovação e consideradas insatisfatórias pela Anvisa. Para tanto, alega que esta Agência não permitiria a continuidade de sua comercialização caso esse fato fosse verídico. Continua afirmando que o medicamento é equivalente, seguro e eficaz.

Sobre o quesito das rasuras na Ordem de Produção, a recorrente cita que se tratou de um equívoco rapidamente sanado e já demonstrado para a Anvisa em diversas situações. Ressalta que não há impedimento de correções na ordem de produção ou até pequenas rasuras. Acrescenta que não houve inclusão de equipamento na etapa de granulação, mas sim um detalhamento do registro da marca do equipamento utilizado.

No que se refere ao estudo de bioequivalência, a empresa alega que obteve aprovação desse teste em 2012, o que, segundo ela, comprova que o produto é seguro, eficaz e com qualidade. A recorrente ainda cita que houve redesenvolvimento do medicamento em 2013 por conta de alteração do medicamento de referência. Em decorrência disso, a empresa apresentou novos pedidos de pós registros em dezembro de 2015, após o redesenvolvimento do produto em comento, a fim de se adequar ao medicamento referência, quando foi protocolada uma nova Bioequivalência, que se encontra com status de análise concluída.

Ainda em relação à bioequivalência, a recorrente menciona:

Deve ser ainda observado que, no voto proferido neste processo, esta Agência menciona que a Bioequivalência de janeiro de 2016 é equivalente a um processo que não atende às normas por serem relacionados a pedidos de pós registros indeferidos, mas, na verdade, não foram relacionados o novo estudo de bioequivalência aos novos pós-registros protocolados em Dez/2015, o que acabou ensejando entendimento equivocado, com a devida vênia.

Por fim, a recorrente solicita a análise dos pós-registros protocolados em 2015, pois estes não foram considerados na avaliação do recurso administrativo interposto pela empresa, mas o estudo de bioequivalência já foi avaliado e está com análise concluída, e finaliza sua argumentação nos seguintes termos:

I. Seja acolhido o PEDIDO DE RECONSIDERAÇÃO ora formulado;

II. Caso não opte pela reconsideração de sua decisão, que esta Gerência-Geral de Recursos receba a presente petição como RECURSO ADMINISTRATIVO, como determina a Lei 9.782/1999, bem como a Resolução-RDC nº 266/2019, a ser avaliado e provido pela ilustre Diretoria Colegiada;

III. A juntada posterior de eventual aditamento que se faz necessário.

6. DA ANÁLISE

Preliminarmente, tem-se que entre 2007 e 2008 foram protocolizados pós-

registro de alteração de produção (exp. 454029/07-8) e alteração de excipiente (exp. 156047/08-6), os quais foram anuídos em conformidade com a Instrução Normativa nº 6/2009.

Em outubro de 2009, foi realizada auditoria de pós-registro na empresa com o objetivo de verificar as petições anuídas em conformidade com a supracitada Instrução Normativa.

Na referida auditoria, foram verificados todos os documentos pertinentes às petições anuídas, sendo apontadas não-conformidades, as quais em síntese, estão relacionadas aos estudos de estabilidade e à constatação de que a empresa realizou alterações no produto sem prévia autorização da Anvisa.

Em 28/06/2010, foi encaminhado ofício nº. 801/2010-COPRE/GTFAR/GGMED/ANVISA à empresa informando que deveria ser protocolado no prazo de 10 dias um aditamento com justificativa e documentação técnica para adequação das não conformidades técnicas.

Em 15/07/2010, a empresa protocolou aditamento ao processo de registro, expediente 577098/10-0, solicitando que fossem consideradas para análise novas petições de pós-registro, tendo protocolizado, para tanto, as seguintes petições: expediente nº 737269/10-8 - Alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento, expediente nº 572581/10-0 - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional, expediente nº 737509/10-3 - Alteração moderada de excipiente e 737258/10-2 - Inclusão no Tamanho do Lote superior a 10 vezes. As novas documentações técnicas foram analisadas concomitantemente, porém não foram consideradas satisfatórias, tendo sido seus expedientes indeferidos em Fev/2013 pela área técnica pelos motivos já descritos nos ofícios de indeferimento nº 0092016139, 0092049135 e 0208554132, transcritos no item 3 deste voto.

Concomitantemente, foram indeferidas as petições de alteração de produção (exp. 454029/07-8), alteração de excipiente (exp. 156047/08-6) e a renovação de registro (exp. 565702/07-4). Ressalta-se que a renovação do registro do produto foi indeferida, uma vez que foi constatado que a empresa já havia implementado todas as alterações protocoladas e consideradas insatisfatórias, após análise da documentação técnica.

Nos recursos administrativos de 2ª Instância, a recorrente faz alegações quanto às não conformidades que geraram os indeferimentos e cita atualizações que teria realizado no processo do medicamento, solicitando que o processo retorne para análise.

Quanto à alegação da recorrente de que os sucessivos Certificados de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) obtidos superam as não conformidades apontadas, cumpre pontuar que o indeferimento das petições foi baseado tanto em achados da auditoria quanto na insatisfatoriedade da documentação protocolizada em 2010, devendo a totalidade dos motivos de indeferimento ser observada no presente recurso.

Ressalta-se que a auditoria realizada teve o condão de avaliar as petições pós-registro anuídas de acordo com a IN nº6/2009. Portanto, entende-se que o fato de a empresa ter obtido sucessivos certificados em momentos posteriores não anula os achados da auditoria.

Sobre o quesito das rasuras na Ordem de Produção, cabe lembrar que a ordem de produção reúne informações relacionadas a todas as etapas da fabricação de um produto, por isso, correções manuais devem ser evitadas, de modo a não gerar dúvidas e erros ao longo do processo de produção, garantindo a reprodutibilidade dos lotes produzidos. Em que pese a justificativa da empresa de que não há impedimentos de que as rasuras possam ocorrer, tem-se que conforme demonstrado nas motivações de indeferimento, o somatório delas gerou incerteza e evidenciou a falta de especificações claras nas ordens de

produção e controle de qualidade, comprometendo a aceitação dos documentos apresentados à época.

No tocante à solicitação da empresa de que o processo retorne para análise e que sejam consideradas as novas petições de pós-registro protocoladas em 2015, considerando a conclusão do estudo de bioequivalência que foi protocolado em 2016, esta Terceira Diretoria coaduna com o disposto no despacho de não retratação N° 136/2021-GGREC/GADIP/ANVISA de que apesar de se tratar de forte indício de melhoria nos processos de produção e controle, essa alegação não é suficiente para reverter a decisão proferida, uma vez que os desvios apontados foram devidamente comprovados e não podem ser considerados como justificativa de superação dos motivos de indeferimento. Os novos pedidos de pós registros foram protocolados em 2015, portanto, em momento posterior aos indeferimentos objeto do presente recurso.

Quanto à alegação da empresa de que a conclusão do estudo de bioequivalência pela CETER, expediente n° 1153915/16-1, configura a segurança, eficácia e qualidade do produto genérico, cumpre destacar que tal estudo foi conduzido com lote cujas petições de pós-registros não foram analisadas. Portanto, não é possível comprovar que a conclusão do estudo de bioequivalência anula os desvios apontados e devidamente comprovados nas petições de pós-registro e renovação de registro protocoladas nos anos de 2007 e 2010, indeferidas em 2013, pois, não obstante a comprovação de eficácia e segurança do medicamento, por meio da aprovação da bioequivalência, faz-se necessária também a comprovação da qualidade do produto, através da avaliação das documentações protocoladas nas petições pós-registro.

Faz-se necessário ressaltar que o registro do produto encontra-se válido até 10/2028, como pode ser constatado em consulta ao sistema DATAVISA. Assim, a decisão quanto a manutenção ou não do indeferimento das petições objeto deste recurso é que terá impacto no cancelamento do registro do medicamento genérico cloridrato de amitriptilina 25 mg, comprimido revestido do laboratório EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. e conseqüentemente na sua comercialização.

Considerando tal fato, com vistas a subsidiar a análise dos recursos, foram solicitadas informações à Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS) através do DESPACHO N° 757/2022/SEI/DIRE3/ANVISA quanto ao risco de desabastecimento do mercado, frente ao cancelamento do registro do referido produto, a qual se manifestou através da NOTA TÉCNICA N° 238/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA.

Em suma, tem-se que a GGFIS analisa a probabilidade de redução na oferta de medicamentos levando em conta a participação do produto no mercado em porcentagem e o número de empresas concorrentes existentes. Assim, em um cenário de indisponibilidade de um determinado medicamento, classifica-se a probabilidade de redução na oferta em um segmento do mercado como improvável, possível ou provável. Para análise de consequência para saúde pública é considerada a classe terapêutica do medicamento, classificada pela área como sensível, e se o princípio ativo está na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) ou outros programas de governo. Classifica-se a Consequência para saúde pública em Maior (classe terapêutica relevante e RENAME), Moderada (classe terapêutica relevante ou RENAME) e Leve (nenhum dos dois requisitos).

A amitriptilina está enquadrada na classe terapêutica N6A9 - ANTIDEPRESSIVOS TODOS OS OUTROS, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento. Destaca-se que amitriptilina está listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Segue transcrita abaixo a conclusão da NOTA TÉCNICA Nº 238/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1912546) para o medicamento genérico cloridrato de amitriptilina 25 mg, comprimido revestido, com base dos dados relativos à comercialização, entre 01/2022 e 04/2022:

"Considera-se que é IMPROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com BAIXO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento AMITRIPTILINA 25 mg comprimidos do laboratório EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A."

De posse de todas as evidências disponíveis, esta relatoria entende que não foram identificadas dentre as alegações da empresa, fundamentos que comprovem que houve ilegalidades ou erro técnico que justifique a reforma das decisões das instâncias anteriores.

7. DO VOTO

Diante de todo o exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO aos recursos administrativos interpostos.



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 15/06/2022, às 11:08, 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 **1897403** e o código CRC **AAC3A808**.