

VOTO Nº 384/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 018/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.4

Processo Datavisa nº: 25000.004049/88-31

Expediente nº: 3656841/20-9

Empresa: Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda.

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Medicamento: Naluril (ácido nalidíxico)

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Ausência de estudo de equivalência farmacêutica entre as formulações nova e antiga. Reprovação do estudo de estabilidade. Voto por CONHECER e NEGAR provimento ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 3656841/20-9 pela empresa Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda em face da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso sob expediente 0384820/14-5 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 99/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, referente ao Indeferimento Parcial da petição de Renovação de Registro do Medicamento Naluril (ácido nalidíxico) sob o processo nº 25000.004049/88-31.
2. Em 23/11/2007, foi protocolado pedido de alteração de excipiente por meio do expediente nº 028696/08-6.
3. Em 13/03/2008, foi protocolado pedido de Inclusão de novo acondicionamento por meio do expediente nº 222283/08-3.
4. Em 23/11/2012, foi protocolado pedido de Renovação de Registro de Medicamento por meio do expediente nº 0966272/12-3.
5. Em 05/05/2014, foi publicada no Diário Oficial do União (DOU) nº 83, por meio da Resolução Específica (RE) nº 1.635, de 30/04/2014, o indeferimento das petições de Renovação de Registro, Inclusão de Novo Acondicionamento e Alteração de Excipiente do Medicamento Similar Naluril, forma farmacêutica comprimido simples.
6. Em 05/05/2014 foram enviados os ofícios nº 0271599/14-6 (Renovação de Registro), nº 0271494/14-9 (Inclusão de Novo Acondicionamento) e nº 0271571/14-6 (Alteração de Excipiente), com os fatos que motivaram o indeferimento, acessado pela empresa na mesma data.
7. Em 15/05/2014 a empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão sob o expediente nº 0384820/14-5.
8. Em 01/07/2014, foi emitido o Despacho de Não Retratação no qual a área técnica se

manifestou pela não reconsideração da decisão.

9. Em 31/08/2020, a Recorrente protocolou aditamento sob expediente nº 2939474/20-1.
10. Em 01/10/2020, a CPROC enviou à Recorrente os fatos que motivaram o não provimento ao recurso de 1ª instância por meio do Ofício nº 3316777/20-0, acessado pela empresa em 02/10/2020.
11. Em 21/10/2020, a Recorrente interpôs recurso em 2ª instância, sob o expediente nº 3656841/20-9.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

12. 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.
13. O recurso administrativo pode ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, conforme dispõe o art. 8º da RDC nº 266, de 08/02/2019, publicada no DOU de 11/02/2019. No caso em questão, a Recorrente obteve ciência da decisão da GGREC por meio da leitura do ofício eletrônico nº 3316777/20-0, em 02/10/2020, e a empresa interpôs recurso em 2ª instância, expediente nº 3656841/20-9 em 21/10/2020, tempestivamente.
14. 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
15. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da Resolução - RDC nº 266/2019, o presente recurso administrativo deve ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

III. DO INDEFERIMENTO

16. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

O processo especificado não atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Resolução RDC nº. 17/2007, e outros atos complementares.

I – A empresa descumpriu com o determinado no item 2 da resolução RE n.º 310/2004 que determina:

Os estudos de equivalência farmacêutica e de perfis de dissolução devem ser realizados por laboratórios devidamente autorizados pela Anvisa para essas finalidades, pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).

Entre as págs. 90 a 95 da petição (volume 2) foi apresentado um perfil de dissolução comparativo entre o produto com a fórmula nova e o produto com a fórmula registrado. Entretanto, o perfil foi realizado pela própria empresa Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda. e, não por laboratório pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) conforme determina a resolução RE n.º 893/2003.

Em 14/09/2010 foi exarada exigência técnica – item I, solicitando novo perfil de dissolução comparativo (pág. 02 cumprimento de exigência, expediente n.º 971452/10-9 – volume 10). Transcrevemos abaixo a resposta da empresa ao item da exigência (pág. 05 cumprimento de exigência, expediente n.º 971452/10-9 – volume 10:

“Informamos que há impedimento técnico para a apresentação do perfil de dissolução comparativo entre a fórmula registrada no produto Naluril e a fórmula pleiteada visto que os lotes pilotos já se encontram vencidos e, portanto, não existe produto com validade vigente para a realização do perfil de dissolução comparativo solicitado neste item, e assim sendo, solicitamos a isenção da apresentação e tais ensaios, visto já termos apresentado no momento da solicitação de Renovação de Registro do referido produto, a

equivalência farmacêutica e o perfil de dissolução entre os referidos produtos.”

Esclarecemos que foram solicitadas informações a Comissão de Medicamentos de Referência via e-mail, a qual nos informou que o produto NALURIL (ácido nalidíxico) não possui medicamento de referência eleito, conforme listas anteriores ao ano de 2008. Portanto, o perfil apresentado na petição de renovação de registro não pode substituir aquele determinado na petição de alteração de excipiente, visto que, não existe medicamento de referência eleito.

II – Os estudos de estabilidade NÃO foram aceitos, visto que foram conduzidos que metodologia analítica inespecífica/seletiva para o produto NALURIL. Em 14/09/2010 foi exarada exigência técnica solicitando comprovação de que o método utilizado em estabilidade não sofre interferência de substâncias relacionadas – item 3 (pág. 02 cumprimento de exigência, expediente n.º 971452/10-9 – volume 10). A empresa enviou os estudos solicitados entre as págs. 9 e 30 do cumprimento de exigência (volume 10). Transcrevemos abaixo a conclusão do estudo de degradação:

“Na degradação ácida e oxidativa houve uma diminuição significativa dos teores do princípio ativo ficando fora de especificação, não foram detectadas absorvâncias secundárias indicativas de degradação no mesmo comprimento de onda do método.

Na degradação alcalina e por aquecimento, houve aumento do teor na (ordem de 4% e 7,6%) em relação a amostra não submetida a estresse, os teores ficaram fora dos limites especificados.

(...)”

Desta maneira, foi comprovada a interferência de degradantes oriundos da degradação alcalina e térmica na leitura do ativo durante a realização dos estudos de estresse (aumento de teor). Portanto, o método utilizado nos estudos de estabilidade não é específico/seletivo, logo, os resultados encontrados nos estudos de estabilidade não são seguros. Daí a justificativa para não serem aceitos por essa Coordenação.

III – O processo produtivo proposto NÃO possibilita a reprodutibilidade entre os lotes, portanto, NÃO foi aceito. Em 12/03/2010 foi exarada exigência técnica (item 3), expediente n.º 197517/10-0, solicitando justificativa para o emprego 2,83% de ácido nalidíxico e comprovação de que a quantidade era fixa e não varável, ou seja, todos os lotes teriam um excesso de 2,83% (pág. 03, cumprimento de exigência, expediente n.º 511548/10-5, volume 09). Transcrevemos abaixo a resposta da empresa ao item da exigência (págs. 96 a 98, cumprimento de exigência, expediente n.º 511548/10-5, volume 09)

“Os testes realizados durante o desenvolvimento da nova formulação demonstraram que a umidade é determinante para a compressão do granulado e tem influência sobre o resultado do teste de friabilidade. Por esse motivo, a formulação e produção de comprimidos com maior umidade foi a opção escolhida para que as características físicas estivessem em conformidade com os requisitos de qualidade.

A dosagem de ácido nalidíxico e o peso teórico do comprimido são, respectivamente, 500 mg e 800 mg. O processo de fabricação do granulado consiste em duas etapas. Inicialmente realiza-se a granulação úmida de 94,25% (G) das matérias-primas sólidas e o restante dos excipientes é adicionado na etapa de mistura final.

A unidade da mistura de sólidos antes da granulação corresponde em média a 1,7% e o valor máximo após a secagem é de 4,7%. Para cada comprimido, a quantidade das matérias-primas sólidas empregadas na etapa de granulação úmida é igual a 754 mg. Porém, após a secagem, ocorre acréscimo de 3% de umidade (ΔU), o que eleva a massa final do granulado para 776,62 mg. A quantidade de matérias-primas sólidas adicionada na etapa de mistura final equivale à 46 mg, portanto, o peso final do comprimido será de 822,62 mg.

Como mencionado anteriormente, o peso médio teórico é igual a 800 mg, e assim sendo, para que se tenha 500 mg de ácido nalidíxico em um comprimido com este peso médio é necessário o emprego de aproximadamente 2,83% de excesso de ácido nalidíxico. Este valor foi obtido através do seguinte cálculo:

Dado que:

m: massa teórica do comprimido

M: massa do comprimido com acréscimo de umidade

D: dose

U:acrécimo de umidade

ΔU: variação da umidade em porcentagem

E%: porcentagem de excesso

(...)

Em resumo, o acréscimo de umidade ao granulado justifica-se como alternativa para a produção de comprimidos que atendam os critérios de qualidade. O emprego de excesso não está relacionado com a queda do teor, mas sim com ganho de umidade após a etapa de granulação. Este recurso, por sua vez, tem como objetivo corrigir o teor em função da massa teórica do comprimido.”

Observe que a empresa está informando que a necessidade de uma quantidade maior de matéria-prima ativa se deve ao aumento de umidade do granulado após secagem e que isso poderia resultar em uma alteração do peso médio do comprimido de 800 mg para 822,62 mg. Diante dessas informações, em 14/09/2010 foi exarada exigência técnica solicitando maiores explicações sobre o fato relatado – item 2 (pág. 02 cumprimento de exigência, expediente n.º 971452/10-9, volume 10). Em resposta a exigência, a empresa informa que optou por aplicar excesso de 2,83% a aumentar o peso médio do comprimido (pág. 06 cumprimento de exigência, expediente n.º 971452/10-9, volume 10). Além disso, quando questionada se a quantidade de ativo acrescido é feita lote a lote baseando-se na umidade do granulado, a empresa respondeu conforme transcrição abaixo (pág. 07 cumprimento de exigência, expediente n.º 971452/10-9, volume 10):

“A quantidade acrescida é fixa. O valor máximo de umidade é de 4,7% e estabelecemos internamente que o mínimo será de 3%. Caso a umidade alcance o valor mínimo o teor aumentará 1,68%, porém este acréscimo resultará em valor final de teor dentro da faixa farmacopeica (93 a 107%).”

Sabe-se que a dessorção de água por fármacos e excipientes não é sempre reversível e a umidade pode não ser facilmente removida por secagem. Sabe-se também que a celulose microcristalina tem uma elevada porosidade que permite a retenção de água e que a celulose microcristalina corresponde a aproximadamente 27% p/p do comprimido de NALURIL proposto. Observe que a estratégia adotada pela empresa em utilizar excesso de ativo foi justificada como uma tentativa de controlar a umidade do granulado. Observe também que de acordo com a justificativa da empresa, a quantidade de excesso de ativo é fixa indiferente da quantidade de umidade encontrada no granulado. Portanto, diante de tudo o que foi apresentado nos cumprimentos de exigência conclui-se que o produto NALURIL tem problemas de desenvolvimento, pois, utiliza um excipiente com grande capacidade de retenção de água em quantidades consideráveis que pode estar retendo água durante o processo de secagem e a empresa tenta compensar essa retenção de água com aumento na quantidade de ativo. Isso resulta em um processo produtivo pouco reprodutível, pois, a quantidade de ativo adicionada não é proporcional à quantidade de umidade do granulado.

IV – A empresa infringiu ao determinado no art. 13 da Lei n.º 6.360/1976 que determina:

Qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde e será desde logo averbada no registro.

A empresa implementou a alteração de excipientes e o novo acondicionamento não autorizados em lotes comerciais e comercializou pelo menos um lote com a fórmula não aprovada por essa Agência. Observe a fórmula e o acondicionamento do lote 12-240, cuja ordem de produção foi apresentada a pág. 223 da petição de renovação de registro, expediente n.º 0966272/12-3 (volume 11). Aquela é exatamente a fórmula da alteração de excipiente protocolada em 10/01/2008, expediente n.º 028696/08-6 (volume 1), a qual conforme demonstrada nesse parecer não está apta e não foi aprovada e é exatamente o acondicionamento solicitado na petição, expediente n.º 2222853/08-3. Observe também na págs. 15 a 17 da petição de renovação de registro (volume 10) que foram apresentadas Notas Fiscais de n.º 000.016.240, 000.016.621 e 000.016.029, expedidas em 14/08/2012, 18/09/2012 e 26/07/2012, respectivamente, e que comprovam a comercialização do lote 12-240 (fórmula não autorizada) a Drogaria Nascimento e Martins Ltda-ME, a Farmed Distribuidora Hospitalar Ltda – ME e a Drogaria e Perfumaria Cocaia Ltda – ME. Portanto, a empresa Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda. infringiu ao determinado na Lei n.º 6.360/1976.

Esclarecemos que o novo acondicionamento foi avaliado considerando os estudos de

estabilidade conduzidos com a fórmula e a metodologia analítica reprovadas. Isso resultou no indeferimento concomitantemente da petição de inclusão de novo acondicionamento.

IV. DA DECISÃO DA GGREC

17. 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

18. Em seu recurso de 2ª Instância, a Recorrente informa ter tido conhecimento do voto nº 99/2020, o qual manteve a decisão do indeferimento do pedido da renovação do registro do medicamento Naluril.
19. Na síntese dos fatos, a Recorrente esclareceu que a renovação do registro do medicamento similar Naluril, apresentação de 500 mg foi indeferida, sob a seguinte fundamentação: i) estudo do perfil de dissolução realizado pela própria Recorrente; ii) reprovação do estudo de estabilidade, por não atendimento ao parâmetro de especificidade; iii) processo produtivo não possibilitando reprodutibilidade dos lotes.
20. Esclareceu que a GGREC, em seu voto nº 99/2020, acolheu a razão recursal relativa ao item iii, justificada pelo emprego de excesso no processo produtivo relacionado à queda de teor.
21. Para os demais itens não retratados, a Recorrente registrou que, ao revisar o processo, verificou que a petição de renovação do registro foi instruída com perfil de dissolução realizado pelo centro Reblas, T&E Analítica, conduzido com amostras do medicamento Naluril e do medicamento Wintomylon (Sanofi-Aventis).
22. Informa que, em 15/09/2010, foi emitida notificação de exigência 060693/10, expediente nº 774959/10-7, solicitando a apresentação de novo perfil de dissolução comparativo da fórmula pleiteada, tendo em vista que o medicamento Wintomylon não constava na lista de medicamentos referências.
23. No entanto, ao contrário do informado, em 14/11/2007, a Recorrente esclarece que a Lista de Medicamentos Similares Únicos de Mercado foi atualizada, constando o produto Wintomylon (para comprovação encaminha cópia da publicação), entendendo que não caberia à empresa realização do estudo exigido e, visando cumprir a notificação de exigência, informou o impedimento técnico para apresentação de novo estudo, uma vez que os lotes pilotos se encontram vencidos, não havendo produtos com validade vigente para sua realização.
24. A Recorrente registra que, para adequar-se à RDC nº 134/2003, a empresa necessitou realizar alteração de formulação, a qual foi objeto de pedido de alteração de excipiente, pois a formulação registrada não seria aprovada no perfil de dissolução. Assim, a Recorrente protocolou pedido de alteração de excipiente já com a nova formulação. Lamentavelmente, a GGREC manteve a decisão do indeferimento, sob argumento de que a empresa não teria realizado o perfil de dissolução em Centro da rede Reblas.
25. Por outro lado, para a alegação de que o medicamento Wintomylon fazia parte da lista de medicamentos referência em data anterior a 2008, a Recorrente apresentou a lista publicada no sítio da Anvisa em outubro/2007, no qual o medicamento está relacionado. Portanto, a empresa requer que seja considerado o perfil de dissolução comparativo apresentado na renovação do registro.
26. Em relação à adequação do método analítico no estudo de estabilidade, a Recorrente esclarece que a metodologia utilizada para analisar os possíveis contaminantes do ácido nalidíxico foi a da Farmacopeia Britânica, pois, na época da realização dos estudos (2007), não havia descrição na Farmacopeia Brasileira.

27. Assinala que a escolha da Farmacopeia Britânica atendeu aos ditames da RE nº 899/2003, a qual descrevia o método de espectrofotometria como método de identificação de contaminantes. Entretanto, a empresa declara reconhecer que, por esse método, não é possível determinar e comprovar a interferência de degradantes.
28. A Recorrente destaca que a Farmacopeia Brasileira (2014) descreve o mesmo método da Farmacopeia Britânica, como método para identificação de contaminantes. Dessa forma, entende que a Agência não poderia solicitar identificação de contaminantes, sem que houvesse expressa disposição legal, para realização de determinação de contaminantes por método não previsto no ordenamento jurídico.
29. Assim, a Recorrente requer o integral provimento do recurso, reformando a decisão que indeferiu o pedido de renovação do registro do medicamento Naluril.

VI. ANÁLISE

30. Em relação ao perfil de dissolução comparativo entre as formulações registrada e objeto do pedido de alteração, tem-se que o protocolo da petição foi anterior à publicação da Resolução - RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009, que solicitava a apresentação de relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, para todos os tipos de alteração de excipientes (menor, moderada e maior).
31. A Resolução revogada já solicitava tal comprovação de equivalência, mas, para adequação processual, foi exarada a Notificação de exigência nº 060693/10, expediente nº 774959/10-7, com o seguinte teor:

1. Visto que o produto Wintomylon da empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., não constava e atualmente ainda não consta na lista de medicamento referência, apresentar perfil de dissolução comparativo entre a fórmula registrada do produto Naluril e a fórmula pleiteada.

32. Portanto, foi concedida à Recorrente oportunidade para apresentação da documentação, o que não foi feito, sendo o indeferimento proferido corretamente.
33. A ausência de medicamento de referência para o Naluril em nada afeta a apresentação da documentação aqui debatida. Um perfil de dissolução comparativo realizado com um medicamento que não faz parte da lista de medicamentos de referência não é passível de substituir a documentação solicitada em exigência tendo a Recorrente, portanto, descumprido a legislação vigente à época.
34. Em relação aos estudos de estabilidade reprovados, o indeferimento se deu pela não comprovação de que o método de análise de teor era específico/seletivo para o ácido nalidíxico no produto Naluril. Os estudos de estabilidade apresentados não foram aceitos, visto que foram conduzidos por metodologia analítica não específica/seletiva, incapaz de identificar separadamente o princípio ativo e possíveis produtos de degradação.
35. Foi emitida exigência solicitando comprovação de que o método utilizado em estabilidade não sofria interferência de substâncias relacionadas, visto que a metodologia da Farmacopeia Britânica foi utilizada para avaliar a estabilidade do produto, e que a Recorrente apresentasse testes de estresse, comprovando que o método não sofria interferência de substâncias relacionadas. Em resposta, a Recorrente enviou os estudos solicitados, transcrevendo-se a seguinte conclusão do estudo de degradação realizado pela empresa:

"Na degradação ácida e oxidativa houve uma diminuição significativa dos teores do

princípio ativo ficando fora de especificação, não foram detectadas absorvâncias secundárias indicativas de degradação no mesmo comprimento de onda do método.

Na degradação alcalina e por aquecimento, houve aumento do teor na (ordem de 4% e 7,6%) em relação a amostra não submetida a estresse, os teores ficaram fora dos limites especificados.

(...)"

36. Diante das informações prestadas pela Recorrente, conclui-se que a metodologia analítica de determinação de teor não é capaz de discriminar os produtos oriundos das degradações alcalina e térmica e o princípio ativo, detectando-os juntos em uma mesma leitura, produzindo um resultado de aumento de teor. Tal fato levou a área técnica a reprová-los resultados de teor de ativo apresentados nos estudos de estabilidade.
37. Em seu recurso, expediente nº 0384820/14-5, a Recorrente reconheceu que, pelo método da Farmacopeia Britânica, não seria possível determinar e comprovar a interferência de degradantes.
38. Quanto ao argumento da Recorrente de que a área técnica não poderia solicitar identificação de contaminantes não prevista na legislação, não podendo exigi-la sem que houvesse expressa disposição legal para determinação de contaminantes por método não previsto no ordenamento jurídico, esclarece-se que a Resolução - RE nº 01/2005, em seu item 2.9, previa a apresentação de informações relativas à quantificação de produtos de degradação. Na ausência de metodologia farmacopéica adequada a tal fim, a Recorrente poderia ter desenvolvido metodologia própria.

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

[...]

Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente

39. Quanto ao item de indeferimento relacionado à reprodutibilidade dos lotes, tem-se que ele foi retratado pela GGREC no Voto nº 99/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
40. A Recorrente não apresentou argumentação quanto à implementação de alterações sem autorização da Agência. As alterações implementadas foram as das petições de alteração de excipientes e novo acondicionamento, indeferidas junto com a renovação de registro e objetos do recurso administrativo aqui tratado, às quais se está mantendo o indeferimento conforme itens anteriores do presente voto.

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

41. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso, mantendo-se os indeferimentos das petições de alteração de excipientes, inclusão de novo acondicionamento e renovação de registro.



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 **2073158** e o código CRC **8CAD7BD0**.

Referência: Processo nº 25351.915940/2022-60

SEI nº 2073158