

**VOTO Nº 120/2023/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo Datavisa nº 25351.187038/2012-10 (Registro de medicamento genérico)  
Recurso administrativo de 2ª instância, Expediente nº 4709526/22-2

Processo Datavisa nº 25351.204765/2012-17 (Registro de produto clone)  
Recurso administrativo de 2ª instância, Expediente nº 4709818/22-3

Recorrente: Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda  
CNPJ: 05.254.971/0001-81

Analisa recurso administrativo interposto sob os expedientes<sup>nos</sup> 4709526/22-2 e 4709818/22-3 pela empresa Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda contra decisão da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) sobre registro de medicamento genérico e registro de produto clone.

A petição do produto clone foi indeferida em função do indeferimento do processo matriz, o qual não atendeu satisfatoriamente aos dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007 e outros atos complementares.

Considerando que os argumentos da recorrente não foram suficientes para reversão da decisão proferida em primeira e segunda instâncias, que a análise técnica realizada foi de acordo com os padrões praticados pela Anvisa e que há outras alternativas terapêuticas disponíveis no mercado, a decisão nesta última instância é por negar provimento.

Posição da relatora: CONHECER e NEGAR PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED)

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Trata-se de análise de recursos administrativos interpostos pela Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 23ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 17 de agosto de 2022, na qual foi decidido NEGAR PROVIMENTO aos recursos administrativos interpostos para o registro do medicamento genérico ANASTRAZOL e do medicamento clone NARDOS, acompanhando a posição das relatorias descritas nos votos nºs 133/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e 134/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, respectivamente.

A empresa havia protocolado pedido de registro para o medicamento genérico ANASTRAZOL (Assunto: 155 - GENERICO - Registro de Medicamento, em 30/03/2012), mas a petição foi indeferida por não atender satisfatoriamente aos dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007 e outros atos complementares.

O indeferimento do processo matriz levou ao indeferimento do produto clone NARDOS (peticionado por meio do Assunto: 10490 - SIMILAR - Registro de Produto – CLONE, em 05/04/2012), em linha com o estabelecido no parágrafo único do art. 15 da RDC 31/2014.

Art. 15.

*Parágrafo único. Na solicitação de registro de medicamento objeto de petição primária clone, a Anvisa deverá emitir a **mesma manifestação exarada no processo matriz**, caso a documentação relacionada neste artigo seja considerada satisfatória. (grifo nosso)*

Após a não retratação da área técnica e da negativa de provimento pela GGREC em 2ª instância, a empresa pleiteou recursos requerendo que fosse declarada insubsistente a Resolução – RE Nº 1.006 de 20.04.2016, para que o produto ANASTRAZOL 1 mg pudesse ser registrado.

Deste modo, a GGREC encaminhou o recurso administrativo interposto quanto à decisão de segunda instância à Diretoria Colegiada (DICOL), para deliberação em última instância, dado que foram atendidos todos os pressupostos de admissibilidade do recurso, conforme disposto nos Despachos de Não Retratação Nº 4/2023 e Nº 5/2023-GGREC/GADIP/ANVISA.

## 2. **Análise**

### 2.1 **Das alegações da recorrente**

Inicialmente, a recorrente comentou sobre os itens que haviam sido retratados pela área técnica e, em seguida, apresentou justificativas para contestar os pontos não retratados, descritos no Despacho nº 073/2016 GRMED/GGMED, na tentativa de mostrar que se tratava somente de informações adicionais e não se qualificavam como pontos para indeferimento sumário pela ANVISA sem emissão de exigência, pois contrariam o princípio do contraditório e da ampla defesa.

Em síntese, foram expostos os seguintes argumentos:

No que se refere à **especificação adotada no controle de qualidade (CQ) pela importadora para o teste de dissolução** (item I), a recorrente reiterou que os lotes apresentados no dossiê submetido para avaliação são os mesmos utilizados para requerimento de registro no mercado americano, cuja especificação é de “mínimo 80% (Q) em 15 minutos”. Também registrou que esses mesmos lotes foram utilizados para registrar o

medicamento no Brasil, com especificação ajustada para o “mínimo 75% Q em 30 minutos”.

Esclareceu que os lotes utilizados na avaliação atendem tanto à especificação adotada pelo mercado americano, quanto à exigida para o mercado nacional, visto que o centro de equivalência adotou a mesma especificação do fabricante do produto acabado (QC/SPC/S/1809-02).

Ainda, relatou que os dados do perfil de dissolução comparativo apresentados confirmam que o produto é capaz de cumprir com ambas as especificações, conforme dados apresentados no anexo 3 do recurso.

A empresa pondera que, caso houvesse requisição da Agência, poderia ter revisado a especificação para o limite de dissolução “não menos que 75% Q em 30 minutos” para “não menos que 80% Q em 15 minutos”, de acordo com a monografia USP, a fim de atendimento ao mercado brasileiro.

Explicou que o medicamento ANASTRAZOL é considerado como uma droga de classe I e que o Guia da FDA, “*Dissolution testing and specification criteria for immediate release solid oral dosage forms containing biopharmaceutical classification system class 1 and 3 drugs*”, descreve que, para o limite de especificação dessa classe, é aceitável o valor de “Q = 80% em 30 minutos”.

Quanto à alegação de que o **produto não se enquadraria na definição de equivalentes farmacêuticos para fim de registro de medicamentos genéricos**, pois o estudo não foi capaz de demonstrar que cumpre com as especificações de outros códigos autorizados pela legislação vigente (item J), a recorrente esclareceu que a especificação para dissolução adotada pelo centro de equivalência está alinhada com a especificação do fabricante do produto acabado e explicou que os dados de dissolução apresentados confirmam que o produto é capaz de cumprir com especificações mais estreitas.

Adicionalmente, a recorrente informou que o fabricante do medicamento testou todos os lotes, utilizando um limite mais estreito, conforme a especificação adotada pelo Brasil, fato já explicado no item anterior.

No que se refere à alegação de que o **critério de aceitação adotado pela importadora em tal teste não é capaz de demonstrar consistência lote a lote e sinalizar potenciais problemas de biodisponibilidade** e, conseqüentemente, estabelecer um prazo de validade para o medicamento (itens L e M), a recorrente reiterou os mesmos argumentos anteriores de que os lotes submetidos no dossiê foram utilizados para o mercado americano e cumprem com a especificação adotada pela regulamentação do Brasil.

Em relação à **ausência de harmonização das bulas do medicamento com as respectivas bulas padrões**, no que se refere a informações de segurança e eficácia para o uso do medicamento (Item N), a recorrente esclareceu que a bula do medicamento referência sofre alterações rotineiras, conforme a necessidade apontada pelo detentor do seu registro, e a empresa realiza verificação periódica para atualização dos textos em conformidade com a bula padrão. A empresa expôs que esse item poderia ter sido esclarecido mediante emissão de exigência, a qual teria sido prontamente respondida.

Por fim, a recorrente entende que os motivos do indeferimento se tratava de informações adicionais ou esclarecimentos e, portanto, não se qualificariam para o indeferimento sumário sem emissão de exigência, pois contrariam o princípio do contraditório e da ampla defesa, requerendo essa reversão da decisão proferida, declarando insubsistente o indeferimento do pedido de registro do medicamento ANASTRAZOL.

## 2.2 Do juízo quanto ao mérito

Em relação às argumentações da empresa, cabe destacar inicialmente que, nos termos do art. 2º da RDC nº 204/2005, o instrumento de exigência é “providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA”.

Todavia, no caso em específico, o que se observa é que a recorrente não atendeu satisfatoriamente aos dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007 e outros atos complementares, e, com isso, não era cabível a emissão de notificação de exigência, uma vez que o processo havia sido protocolado em desacordo com as normas vigentes.

Quanto aos demais pontos, tem-se as seguintes considerações:

Verificou-se que os itens remanescentes do indeferimento se referem a divergências evidenciadas pela área técnica no que se refere ao critério de aceitação para o teste de dissolução apresentado, que foi considerado inadequado. A especificação utilizada (Q=80% em 30 minutos) não está em conformidade com a legislação vigente, não se enquadrando na definição de equivalentes farmacêuticos para fins de registro de medicamento genérico (RDC nº 16/2007).

A recorrente se defendeu justificando que os dados do perfil de dissolução comparativo apresentados atenderiam tanto à especificação adotada pelo mercado americano quanto à exigida para o mercado nacional e, portanto, seria capaz de cumprir com ambas as especificações.

Contudo, conforme já avaliado, verificou-se que o método indicado para o mercado brasileiro propõe a realização de coleta de amostra em tempo superior ao disposto na monografia da USP (direcionados ao mercado americano), a qual aceita como critério um tempo de dissolução menor que para os produtos comercializados no Brasil para liberação de lotes.

Mesmo que a recorrente tenha alegado que a especificação adotada pelo centro de equivalência estaria alinhada com a especificação do fabricante do medicamento e que os dados do perfil de dissolução comparativo seriam capazes de demonstrar que a especificação (Q=80% em 15 minutos) seria atendida no teste de dissolução realizado pelo EQFAR, não é admissível a utilização de pontos do perfil de dissolução comparativo para estabelecer resultado do ensaio de dissolução de um único ponto, uma vez que se tratam de ensaios distintos, possuindo dinâmica e critérios de avaliação diferentes, conforme pontuado pela área técnica em seu Despacho de Não-Retratação.

Além disso, resultados apresentados pela empresa fabricante do medicamento não seriam suficientes para isentá-la de realizar o teste de dissolução por ocasião do estudo de equivalência farmacêutica, visto que a norma prevê sua realização.

No que se refere à alegação de que o fármaco possui alta solubilidade e que o produto cumpriria também com as especificações (Q=80% em 15 minutos), não pode ser aceita, visto que o estudo de estabilidade foi realizado em condições diversas, conforme explicado nos votos da Primeira Coordenação de Recursos Especializada (CRES1).

Quanto às inconsistências evidenciadas no modelo de bula do medicamento, relacionadas ao comparativo com a respectiva bula padrão, a recorrente apresentou novos modelos em sede recursal para adequação as informações conforme legislação específica, alegando que as informações na bula do medicamento referência sofrem alterações rotineiras, conforme necessidade do detentor do registro.

Sobre esse ponto, por se tratar de não conformidade de baixa criticidade, frequente mutabilidade e dada a temporalidade da análise recursal, entende-se pela pertinência de avaliação e/ou apresentação atualizada do texto da bula, caso os outros itens remanescentes fossem retratados.

No entanto, pode-se concluir que as alegações da recorrente não foram suficientes para reversão do indeferimento do pedido de registro do medicamento ANASTRAZOL e, conseqüentemente, do medicamento clone, mantendo-se as decisões anteriormente proferidas.

Cabe esclarecer que esta agência compreende a importância de se ampliar o acesso a medicamentos a partir do registro sanitário. Todavia, a análise técnica realizada encontra-se de acordo com os padrões praticados pela Anvisa e é necessário que os resultados dos estudos dos medicamentos atestem a segurança, qualidade e eficácia e mostrar ser bioequivalente ao medicamento de referência.

Por fim, é importante asseverar que de acordo com os dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) o mercado farmacêutico da substância ANASTROZOL encontra-se abastecido por outros produtos, incluindo genéricos, similares e o próprio referência. Assim, até a completa regularização do produto da Zydus Nikkho Ltda. perante a Anvisa, os usuários desse medicamento encontrarão outras alternativas disponíveis.

Deste modo, considerando que o indeferimento da petição inicial foi em razão do não atendimento satisfatório das normas sanitárias afetas ao registro do produto matriz (medicamento genérico ANASTRAZOL), que a análise técnica realizada foi de acordo com os padrões praticados pela Anvisa, que os argumentos da recorrente não foram suficientes para reversão da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos e que há outras alternativas terapêuticas disponíveis no mercado, não se vislumbra nesta instância motivos para que seja declarado insubsistente o indeferimento do pedido de registro do medicamento genérico ANASTRAZOL e, conseqüentemente, do medicamento clone NARDOS.

### 3. Voto

Diante de todo o exposto, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO aos recursos administrativos de 2ª instância, interpostos sob os Expedientes nºs 4709526/22-2 e 4709818/22-3, pela empresa Zydus Nikkho Ltda.

É o entendimento que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada, por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 04/05/2023, às 19:26, 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 **2366703** e o código CRC **D1A550BD**.

