

## **VOTO Nº 135/2024/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.724215/2019-89

Expediente do recurso em segunda instância nº 1135877/23-8

Expediente indeferido nº 3481084/19-6

Recorrente: ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA

CNPJ: 05.254.971/0001-81

REGISTRO. MEDICAMENTO  
GENÉRICO. NÃO CUMPRIMENTO  
DE EXIGÊNCIAS. TEOR.  
VALIDAÇÃO ANALÍTICA. CRITÉRIO  
SELETIVIDADE. REPETIBILIDADE E  
PRECISÃO.

VOTO POR CONHECER DO  
RECURSO E NEGAR-LHE  
PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

### **1. RELATÓRIO**

Trata-se de recurso administrativo interposto pela empresa ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA. em desfavor à decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na Sessão de Julgamento Ordinária nº 29, realizada no dia 20 de setembro de 2023, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 68/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, referente ao indeferimento da petição de assunto 155 - GENERICO - Registro de Medicamento, expediente nº 3481084/19-6, do medicamento CLORIDRATO DE DULOXETINA (30 mg e 60 mg, cápsula de liberação retardada), processo nº 25351.724215/2019-89.

Em 16/12/2019, foi protocolada a petição de Registro do medicamento genérico cloridrato de duloxetina (30 mg e 60 mg).

Em 26/05/2021, foi exarada a 1ª exigência, nº

2037453/21-4, para qual a empresa protocolou o cumprimento de expediente nº 3212859/21-2. Em 10/12/2021, foi exarada a 2ª exigência, nº 5236242/21-6, para qual a empresa protocolou o cumprimento de expediente nº 2729343/22-9.

Em 01/07/2022, foi exarada a 3ª exigência, nº 4364932/22-7, para qual a empresa protocolou o cumprimento de expediente nº 4889215/22-1.

A petição foi indeferida e a decisão publicada no DOU nº 39 de 27/02/2023, por meio da Resolução RE nº 604, de 23/02/2023.

A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 0176785232, enviado em 27/02/2023 e lido pela empresa nesse mesmo dia.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 27/03/2023, sob o expediente nº 0303544/23-6.

Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 29, realizada no dia 20 de setembro de 2023, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 68/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.596, de 20/09/2023, publicado no DOU nº 182 de 22/09/2023.

Em 25/09/2023, foi enviado o Ofício Eletrônico nº 1014988231, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa nessa mesma data.

Em 20/10/2023, a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 1135877/23-8.

## **2. DO JUÍZO QUANTO À ADMISSIBILIDADE**

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.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento dos motivos da decisão em 25/09/2023, por meio do Ofício nº 1014988231, e que protocolou o presente recurso em 20/10/2023, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

### **3. ANÁLISE DO MÉRITO**

De acordo com o parecer técnico de análise do pedido de registro do medicamento genérico cloridrato de duloxetina pela empresa Zidus Nikkho, os principais motivos de indeferimento foram os seguintes

1. A empresa não foi capaz de atender a seguinte exigência dentro do prazo regulamentar: em resposta ao item 31 da exigência anterior, a empresa não apresentou justificativa legalmente fundamentada para não avaliar o critério de seletividade conforme o disposto no artigo 21 da RESOLUÇÃO-RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017. Portanto, a empresa importadora deverá apresentar nova validação analítica de teor, avaliando o critério de seletividade em plena conformidade com a legislação vigente. Tal exigência foi derivada de outra exigência enviada anteriormente pelo fato da empresa não ter apresentado evidência que comprovasse, através de uma degradação forçada e controlada durante a validação da metodologia analítica de determinação de teor no medicamento realizado pelo importador, que os métodos utilizados são específicos/seletivos. Em última instância a empresa não apresentou nova validação analítica em conformidade com a legislação vigente dentro do prazo regulamentar, o que configura o descumprimento do artigo 11 da RESOLUÇÃO-RDC Nº 204, DE 6 DE JULHO DE 2005.

2. A empresa não foi capaz de atender a seguinte exigência dentro do prazo regulamentar: a resposta ao item 30 da exigência anterior não engloba os 4 aspectos definidos no artigo 39 da RESOLUÇÃO-RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017. Sendo assim, reiteramos a exigência de justificar os critérios de aceitação da determinação de repetibilidade e precisão intermediária utilizados na validação de teor no produto acabado realizado pelo importador, apresentando uma resposta que aborde os 4 aspectos exigidos na legislação vigente. Contudo os documentos apresentados no cumprimento de exigência não trazem nenhuma justificativa conforme exigido, o que configura

o descumprimento do artigo 11 da RESOLUÇÃO-RDC Nº204, DE 6 DE JULHO DE 2005.

As alegações trazidas na segunda instância são idênticas às da primeira instância.

No primeiro item de indeferimento, a empresa alegou ter esclarecido que o importador seguiu a metodologia do compêndio USP para a determinação do teor, a mesma utilizada pelo fabricante do medicamento e que o importador teria realizado verificação do método, com base nos parâmetros da RDC nº 166/2017 (artigos 7º, 8º e 9º), mas que a demonstração do estudo de degradação forçada, não foi realizada pelo importador.

De acordo com as supracitadas normas, tem-se que:

#### RDC 166/2017

Art. 7º Os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um **estudo de validação parcial**.

Parágrafo único. O disposto no caput exclui métodos gerais compendiais básicos como medida de pH, perda por secagem, cinzas sulfatadas, umidade, desintegração, entre outros, e os métodos analíticos descritos em monografias individuais compendiais de insumos farmacêuticos não ativos.

Art. 8º A validação parcial deve avaliar, **pelo menos**, os parâmetros de precisão, exatidão e **seletividade**.

§ 1º No caso de métodos analíticos destinados à quantificação de impurezas, a validação parcial deve incluir o limite de quantificação.

§ 2º No caso de ensaio limite, em substituição aos parâmetros do caput, devem ser avaliados os parâmetros de seletividade e de limite de detecção.

Art. 9º No caso de **transferência de método entre laboratórios**, esse será considerado validado, desde que seja realizado um estudo de **validação parcial** nas dependências do laboratório receptor.

§ 1º A transferência de método entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade pode ser realizada por meio de um estudo de validação parcial, nos termos do art. 8º, ou pela avaliação da reprodutibilidade.

§2º Outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação de protocolo e relatório de transferência, baseada em análise de risco e considerando a experiência prévia, o conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto e do método e as especificações, além de outros aspectos relevantes aplicáveis.

§3º Caso a transferência também utilize testes comparativos, a semelhança nos resultados deverá ser comprovada por meio de ferramenta estatística.

§4º A documentação de transferência do método deve ser apresentada contendo a cópia do relatório de validação do método transferido, como prova de que esse foi originalmente validado em conformidade com normas e regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa.

§5º No caso de transferência de métodos já aprovados pela Anvisa, deverá ser enviada cópia do relatório de validação aprovado ou indicação do número de expediente da petição na qual foi protocolada a versão final do referido relatório.

(grifo nosso)

De acordo com o normativo vigente, para se utilizar metodologia analítica de compendial, como é o caso de uma metodologia da USP, deverá ser apresentada validação parcial. O parâmetro seletividade é obrigatório, e deve ser demonstrado por meio da comprovação de que a resposta analítica se deve exclusivamente ao analito, sem interferência do diluente, da matriz, de impurezas ou de produtos de degradação, conforme estabelecido pelo artigo 21 da RESOLUÇÃO-RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017.

Art. 21 Para métodos quantitativos e ensaios limite, a **seletividade** deve ser demonstrada por meio da comprovação de que a resposta analítica se deve exclusivamente ao analito, sem interferência do diluente, da matriz, de impurezas ou de produtos de degradação.

§1º Para demonstrar ausência de interferência de produtos de degradação, **é necessário expor a amostra a condições de degradação em ampla faixa de pH, de oxidação, de calor e de luz.**

§2º Ficam isentos da demonstração descrita no §1º os seguintes casos:

I.- produtos para os quais já foi demonstrada adequação à resolução que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

II.- métodos de desempenho;

III.- métodos não cromatográficos. §3º A utilização de método com limitação técnica para seletividade, nos termos do caput, apenas é aceita mediante justificativa técnica e aplicação conjunta de outro método complementar.

(grifo nosso)

Ocorre que, mesmo após exigências técnicas, a

empresa não apresentou nova validação analítica de teor realizada pelo importador, não demonstrando o critério de seletividade por meio de degradação forçada e controlada, de modo a comprovar que o método é específico/seletivo.

Em relação ao segundo item de indeferimento, faz-se necessário visitar o art. 39 da RDC nº 166/2017:

Art. 39 Os critérios de aceitação devem ser definidos e justificados de acordo com os seguintes aspectos:

I - objetivo do método;

II - variabilidade intrínseca do método;

III - concentração de trabalho; e

IV - concentração do analito na amostra.

Apesar das reiteradas exigências feitas pela área técnica, a empresa não justificou os critérios de aceitação da determinação de repetibilidade e precisão intermediária, utilizados na validação de teor no produto acabado, realizado pelo importador, utilizando os critérios supramencionados. Nas alegações encaminhadas no recurso em segunda instância a empresa apresentou as justificativas.

A empresa ainda citou o SAT 202251040, atrelado a outro processo, enviado com questionamentos relacionados à avaliação da seletividade, sobre os quais o presente caso teria similaridade. Acrescentou que tomou conhecimento, a partir do indeferimento, que “embora o medicamento cloridrato de duloxetina seja analisado pela mesma metodologia analítica tanto pelo fabricante do medicamento quanto pelo importador, ainda assim o importador precisa repetir a avaliação da degradação forçada em seu laboratório” e indica estar enviando a validação analítica de seletividade por degradação forçada do método de teor, conforme disposto no art. 21 da RDC nº 166/2017, para a apreciação desta Agência.

Diante do exposto, concluo que se trata de violação o Inciso I do art. 7º da RDC nº 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa, bem como enseja no indeferimento da petição nos termos do art. 11 da mesma normativa:

Art. 7º Quando formulada exigência, o notificado poderá:

I - **cumpri-la integralmente no prazo consignado, em ato único**, apresentando o que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA;

III - apresentar justificativa pela não apresentação do que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA, à vista de eventual inexatidão da avaliação desta;

§ 1º O cumprimento da exigência se dará após o protocolo junto ao setor competente da ANVISA, ou do envio eletrônico dos documentos na área de Atendimento e Arrecadação Eletrônicos do sítio eletrônico da Agência.

§ 2º Na hipótese do inciso III deste artigo, se a autoridade não reconsiderar seu ato, deverá encaminhar a justificativa à autoridade hierarquicamente superior para deliberação.

(...)

**Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição,** inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.

[grifo nosso]

Adicionalmente, quanto aos documentos adicionais apresentados em sede recursal, mesmo sendo os necessários para aferição da regularidade das petições, não serão considerados para eventual revisão da decisão de indeferimento, com respaldo pela RDC nº 266, de 2019, que dispõe sobre os procedimentos relativos à interposição de recursos administrativos em face das decisões da Anvisa, particularmente em seu art. 12:

Art. 12. Somente será admitida a juntada de provas documentais, em sede de recurso administrativo perante a Anvisa, nos seguintes casos:

I - quando as provas de que trata o caput deste artigo se referirem a fato ou a direito superveniente; ou

II - quando as provas de que trata o caput deste artigo se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidas aos autos.

Como se observa, a RDC nº 266, de 2019, em seu art. 12, permite a juntada de provas documentais desde que tais provas se refiram a fato ou a direito superveniente ou quando as provas se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidos nos autos. Além disso, nos Pareceres Cons. Nº 105/2013/PFANVISA/PGF/AGU/00039/2017/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU e 35/2018/CCONS/PFANVISA /PGF/AGU, emitidos pela Procuradoria Federal junto à ANVISA, está pacificado o entendimento que somente deve ser admitida em fase recursal a juntada de documentos que não eram imprescindíveis ao pedido inicial, mas que veiculariam informações adicionais ou esclarecimentos acerca da documentação apresentada, o que não corresponde ao caso em questão.

As argumentações trazidas pela requerente em sua peça recursal, dessa forma, não obtiveram êxito em derrubar as razões que ensejaram o indeferimento.

#### 4. **VOTO**

Ante o exposto, **VOTO POR CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO.**

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 29/05/2024, às 10:44, 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 **2969102** e o código CRC **818C3759**.

**Referência:** Processo nº  
25351.904068/2024-96

SEI nº 2969102