

VOTO Nº 137/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo ROP nº 25351.900168/2024-43
Requerente: Galderma Brasil Ltda
CNPJ nº 00.317.372/0001-46
Processo Datavisa: 25351.866750/2020-40
Expediente indeferido: 2874738/20-1
Expediente Recurso: 0306377/23-3
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

Recurso administrativo impetrado pela empresa Galderma Brasil Ltda em face de indeferimento de Registro de Medicamento Novo (AKLIEF).
CONHECER E DAR PROVIMENTO PARCIAL.

1. RELATÓRIO

1. Em 25/08/2022 foi protocolada a petição de Registro de Medicamento Novo (expediente nº 2877937/20-1). Paralelamente foi peticionado o expediente nº 2877937/20-1 (12109 - MEDICAMENTO NOVO - Formulário de informações relativas à documentação de registro (FIDR) - Análise de Qualidade Registro). Esta petição foi objeto de notificação de exigência nº 3790367/21-5.
2. Em 01/09/2022 foi publicado o indeferimento da petição no DOU nº 169, por meio da Resolução - RE nº 2.916. Em 05/09/2022 a empresa tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento da petição por meio do Ofício nº 4599950223.
3. Em 03/10/2022 a empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão, sob o expediente nº 4772924/22-1.
4. Em 03/02/2023 a empresa foi atendida pela Primeira Coordenação de Recursos Especializada - CRES1 por meio da Audiência nº 52073, via sistema parlatório.
5. Em 15/02/2023, em Sessão de Julgamento Ordinária nº 4, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 2/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.550, de 15/02/2023, publicado no DOU nº 34, de 16/02/2023.
6. Em 27/02/2023 foi enviado o Ofício Eletrônico nº 0190043239, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa nesse mesmo dia.
7. Em 27/03/2023 a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 0306377/23-3.
8. Em 18/04/2023 a GGREC emitiu o Despacho nº 160/2023/GGREC/GADIP/ANVISA não retratando a decisão proferida nos termos do Voto nº 2/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
9. Em 03/05/2023 a Diretora Meiruze Sousa Freitas foi sorteada para relatar a matéria.
10. Sendo esse o relatório, passo à avaliação.

2. DA ANÁLISE

2.1. Do juízo quanto à admissibilidade

11. 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.

12. 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 27/02/2023, por meio do Ofício nº 0190043239, e que protocolou o presente recurso em 27/03/2023, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

13. 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.

14. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

2.2. **Das alegações da recorrente**

15. Destacam-se as seguintes alegações da empresa:

(...)

Para embasar esse pedido de reconsideração, apresentamos abaixo um resumo dos argumentos apresentados pela Agência e de nossas argumentações para cada um dos 3 (três) principais itens mencionados no voto. A discussão técnica detalhada de cada item que embasa esse pedido, será apresentada em forma de anexos. Assim, tratando especificamente de cada um dos pontos, temos:

a) Desenho de matrização nos estudos de estabilidade das apresentações de 15g, 30g e 75g:

Durante a análise feita pela QMED quanto aos dados de estabilidade das apresentações de 15g, 30g e 75g, esta gerência fundamentou o motivo de indeferimento no fato de que, pelo seu entendimento, o modelo de matrização utilizado estava desbalanceado.

Dessa forma, a empresa apresenta em detalhes no ANEXO 4 os seguintes argumentos:

- O design da matriz para o medicamento em questão foi adaptado para uma dosagem e para diferentes tamanhos de recipiente para os três lotes que são avaliados juntos seguindo os modelos fornecidos nas diretrizes do ICH e da ANVISA.
- A empresa gostaria de confirmar que uma matrização clássica foi aplicada em conformidade com ICH Q1D com um design de redução de 50% em 3 lotes e não uma redução de 1/3 e 2/3. Isso está claramente demonstrado no documento anexo.
- Testes completos foram realizados nos pontos de tempo T0, T6 (adicional), T12 e T24 para todos os lotes e todos os tamanhos de embalagem. Isso permite ter dados completos para cada combinação selecionada, de pelo menos 3 pontos de tempo, incluindo inicial, T12 e o ponto de tempo final do estudo (T24).
- A matrização foi aplicada nos pontos de tempo intermediários T1, T3, T9 e T18, respeitando a regra de design de matriz de redução.
- A empresa fez análises completas no tempo T6 e incluiu um ponto intermediário T1, o que é mais do que o recomendado no guia ICH Q1D e Guia 28/2019 da Anvisa, ou seja, são feitos testes gerais em 75% dos pontos versus 71% dos preconizados pelos Guias.
- Todos os parâmetros testados estão dentro das especificações e confirmam a validade proposta de 24 meses.
- Mesmo com os dados de 24 meses apresentados, a empresa vem apresentar o racional estatístico, conforme solicitado e mencionado no voto.

- Em todos os países cujo produto está aprovado, os estudos de estabilidade apresentados seguiram com esse mesmo modelo de matrização.

b) Desenho de matrização nos estudos de estabilidade da apresentação 5g:

Durante a análise feita pela QMED quanto aos dados de estabilidade da apresentação de 5g, esta gerência fundamentou o motivo de indeferimento no fato de que, pelo seu entendimento, o modelo de matrização utilizado estava desbalanceado e que há falta de dados quanto a comparabilidade dos sistemas quanto às suas características protetoras.

Dessa forma, a empresa apresenta em detalhes no ANEXO 4 os seguintes argumentos:

- A apresentação de 5g possui material de embalagem diferente (bispaga plástico laminado versus frasco plástico airless) e, por essa razão, faz-se necessária a desvinculação dessa matriz de estabilidade da anteriormente discutida.

- O prazo de validade para essa apresentação é de 12 meses.

A empresa fez análises completas no tempo T6 e incluiu um ponto intermediário T1, o que é mais do que o recomendado no guia ICH Q1D e Guia 28/2019 da Anvisa, ou seja, são feitos testes gerais em 78% dos pontos versus 70% dos preconizados pelos Guias).

- Todos os parâmetros testados estão dentro das especificações e confirmam a validade proposta de 12 meses.

- Para esse caso em específico, foi apresentado um racional estatístico que corrobora com o modelo do estudo (Ancova Poolability).

- Caso a Anvisa não concorde com os dados aqui apresentados, a empresa abre mão do pedido de registro para essa apresentação especificamente.

e) 07-RETI.i6 Avaliações de mutagenicidade e estudos toxicológicos durante a análise feita pela QMED quanto à impureza 07-RETI.i6, esta gerência fundamentou o motivo de indeferimento no fato de que, pelo seu entendimento, o limite estabelecido pela empresa estaria acima do preconizado pelo guia ICH Q3A.

Dessa forma, a empresa apresenta em detalhes no ANEXO 4 os seguintes argumentos:

- A empresa apresentou tecnicamente a caracterização da impureza, sua origem química, seu desenvolvimento analítico e um racional explicando os estudos toxicológicos que embasam a qualificação da mesma.

- Adicionalmente, a empresa explica e justifica como e porque se valeu do limite 0,5% adotado para a impureza em questão e conclui não deixando dúvidas de que esse valor é seguro.

(...)

DA ALEGAÇÃO DE AUSENCIA DE ESTUDOS DE QUALIFICAÇÃO DE IMPUREZA 07-RETI.16, AVALIAÇÕES DE MUTAGENICIDADE E DO INDEFERIMENTO CONCOMITANTE AO NÃO ENVIO À ANÁLISE DA GESEF POR ENTENDIMENTO DA GGREC E GADIP

Com relação ao item 2.4.5, presente no voto /2023/CRE51/GGREC/GADIP/ANVISA, que ora é contestado pela Recorrente, depreende-se que a Gerência desta douta Agência incorreu em desacerto na aplicação fática dos princípios norteadores do direito administrativo, principalmente no que tange a eficiência dos atos administrativos, o que culminou no fatídico voto de indeferimento do pedido de registro do medicamento tópico Aklief® (trifaroteno), formulado no expediente 0334899/21-7 de 25 de janeiro de 2021 (e documentos correlatos), conforme explanaremos na narrativa abaixo.

(...)

1. Em seus motivos de indeferimento, dispostos no item 2.4.5, declara a Gerência que a Recorrente faltou em comprovar o alegado quanto a inaplicabilidade do índice de limite de impurezas, previsto no Guia ICH Q3A, uma

vez que não demonstrou de forma expressa onde se excluem os medicamentos tópicos ou se restringem as análises de tais limites as substâncias de uso oral, razão pela qual, a douda Agência, deixou de cumprir seu dever de análise e remessa ao ente competente para tanto, no quesito “Qualificação de Impurezas” em função do alegado Princípio da Eficiência, sendo certo que tal premissa se faz amplamente equivocada, quando vislumbrada pela luz do direito constitucional que prima pelo interesse público e que norteia todas as demais normas vigentes em solo brasileiro.

(...)

4. Sem a premissa de se estender em questões doutrinárias e filosóficas, gostaríamos de demonstrar a importância da correta interpretação e aplicação de cada um dos princípios supramencionados para este caso fático e seus reflexos para além deste recurso. A iniciar pela origem deste tópico, qual seja, a aplicabilidade ou não do Guia ICH Q3A e a consequente necessidade de processo administrativo/burocrático diverso.

5. Vale aqui mais uma vez reiterar, conforme amplamente explicitado ao longo do presente procedimento a Recorrente seguiu de forma adequada a árvore de decisão/matriz preconizada no guia ICH Q3A. Vale salientar que, a Recorrente se valeu de uma margem de qualificação de 75 (setenta e cinco) vezes entre a concentração de NOAEL nos estudos toxicológicos e potencial máxima de exposição sistêmica em pacientes submetidos ao Aklief, pensando única e exclusivamente na segurança dos pacientes. Por essa razão, avaliar o tema exclusivamente pelo ponto de vista numérico e não de uma maneira holística e interpretativa no que tange a matriz de decisão adotada, leva a um entendimento equivocado por essa Ilustre agência reguladora.

(...)

8. Ora vejam, se o Princípio da Eficiência tem para si a redução burocracia em favor da celeridade e salvaguarda dos direitos civis e da economia das verbas públicas, qual seria o sentido em não analisar e/ou enviar para análise do ente competente os materiais enviados e relativos a “qualificação de impurezas” se toda a documentação estava disponível por meio do processo originário e seu recurso, documentos os quais sanaria/poderia sanar os supostos vícios citados naquele tópico, evitando assim um possível retrabalho administrativo e ônus aos cofres públicos que seriam provenientes de uma ressubmissão?

9. Esta própria Agência, em ao menos dois momentos anteriores a este, já concebeu que a complexidade de textos ambíguos e o formalismo exacerbado não podem e não devem se sobrepor a supremacia do interesse público e outros princípios correlacionados, seja pela premissa de respeito ao erário (evitando retrabalho e sobrecarga de agente administrativo) seja ele em amplo senso, no qual a população teria, ao final, com a verificação da segurança pelo órgão competente, a oportunidade de acesso a um medicamento seguro e já validado em ao menos outros 45 países (ANEXO 3).

(...)

14. Importante destacar ainda, que assim como na decisão acima narrada, o fato de não ter sido exarada nova exigência ou elaborada análise correta e completa dos documentos e alegações enviadas, neste caso, houve desproporcionalidade no que era esperado das decisões administrativas e cerceou-se o direito de defesa da empresa, pois lhe foi tirada a chance de explicar tecnicamente tais pontos, antes do voto de negativa de provimento e consequente indeferimento, ocasionando, ainda, a clara quebra do Princípio da Economia Processual e do próprio Princípio da Eficiência que foi usado como argumento para a respectiva recusa de análise e deferimento. Ressalte-se ainda que, caso essa agência entenda necessário, não obstante a Recorrente já tenha apresentado toda a documentação de base nos presentes autos duas vezes e, também, estar juntando ao presente Recurso todo o racional explicativo da qualificação, não se opõe em apresentá-los também em sede de aditamento, caso os Ilustres julgadores assim

requererem.

15. Por fim, mas certamente não menos importante que tudo que já foi aqui narrado, não seguir com a avaliação da documentação acostada em duas oportunidades por esta Recorrente, culmina em cercear o direito a perspectiva de Acesso a Inovação e Saúde aos brasileiros que aguardam meios de ter acesso em seu solo pátrio a um medicamento que já se encontra em uso a mais de três anos em tantos outros países e que, ora, correm o risco de permanecerem presas a tratamentos possivelmente menos aptos a lhes trazer uma qualidade de vida real.

DOS PEDIDOS

Baseados nos descrito acima, é de extrema importância que essa Gerência acate a decisão de revisão para que tenhamos a oportunidade mútua de esclarecer os pontos citados e que tanto a Anvisa quanto a empresa não sejam onerados por uma nova submissão de pedido de registro de medicamento novo.

Por todo o exposto, requer-se a Vossa(s) Senhoria(s) a RECONSIDERAÇÃO da decisão em apreço, tendo em vista que restou comprovada a pertinência e regularidade do pedido formulado pela recorrente, corroborada por toda a documentação acostada ao presente recurso.

2.3. **Do juízo quanto ao mérito**

16. O indeferimento se deu em razão de, nos estudos de estabilidade das apresentações de 15, 30 e 75 g, a empresa ter utilizado uma matriz desbalanceada, com reduções de 1/3 nos tempos T1 e T9 e redução de 2/3 nos tempos T3 e T18. Além disso, para a apresentação de 5g, acondicionada em embalagem diferente das demais, a empresa também utilizou uma matriz desbalanceada e não foram apresentados dados técnicos e estatísticos que pudessem embasar o sistema de embalagem proposto, como por exemplo, permeabilidade à umidade e ao oxigênio e proteção contra a luz. Foram também apontados desvios de balanço de massas no estudo de degradação forçada do medicamento (fotolítica e na presença de íons metálicos), bem como ausência dos estudos de fotoestabilidade do IFA na sua embalagem final, sob a justificativa de que havia sido realizado o estudo de degradação forçada, nos quais a amostra foi submetida a condições de degradação correspondentes a três vezes o requerido pelo guia do ICH Q1B. Entretanto, os resultados do estudo de degradação forçada, sob exposição fotolítica, indicaram a formação de impurezas na ordem de 1,44 % (acima da especificação máxima de impureza proposta para o IFA (NMT 1.0 %) e a empresa não apresentou detalhes sobre os produtos de degradação individuais formados, de modo que os dados apresentados não permitiram atestar que o IFA é fotoestável. As avaliações de mutagenicidade solicitadas para a impureza 07-RETI.i6, foram anexadas ao cumprimento de exigência, porém não foram encaminhadas à GESEF e os estudos toxicológicos não foram aditados conforme solicitado, nem encaminhados no cumprimento de exigência. Por fim, destaca-se que todas as não conformidades, foram objeto da Notificação de exigência de expediente nº 3790367/21-5 e não sanadas quando do cumprimento.

2.3.1. **Do desbalanceamento da matriz utilizada em estudos de estabilidade (apresentações de 15, 30 e 75 g).**

17. No recurso administrativo de primeira instância, a empresa justificou, novamente, a necessidade de realização do estudo reduzido com base no número excessivo de amostras que seriam geradas em um estudo completo e apresentou os pressupostos de desenvolvimento de um estudo de matrização, que não foram previamente questionados pela Agência. Para justificar o balanceamento da matriz, a empresa utilizou o exemplo descrito no Guia ICH Q1D, alegando que o modelo proposto estaria de acordo com o proposto para uma concentração (S1) previsto no guia, conforme tabelas a seguir:

18.

Tabela 1 Desenho da matriz reduzida

Condição climática	Lote	Frasco com sistema Airless	T0	T1	T3	T6	T9	T12	T18	T24
30°C/75% RH	7710003	15 g	XCPMW	-	XPW	X1P(M)W	-	X1PMW	XPW	X1PMW
		30 g	XCPMW	-	XPW	X1P(M)W	-	X1PMW	XPW	X1PMW
		75 g	XCPMW	-	XPW	X1P(M)W	-	X1PMW	XPW	X1PMW
30°C/75% RH	7710004	15 g	XCPMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	X1PMW
		30 g	XCPMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	X1PMW
		75 g	XCPMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	X1PMW
30°C/75% RH	7710005	15 g	XCPMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	X1PMW
		30 g	XCPMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	X1PMW
		75 g	XCPMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	X1PMW

X0: Chemistry release specification + ethanol assay
 X: Chemistry shelf-life specification
 X1: Chemistry shelf-life specification + ethanol assay
 P: Packaging integrity + microscopic appearance
 M: Microbial limit test
 W: Weight control
 (-): Optional

Tabela 2 ICH Q1D One-Half Reduction example matrixing design

“One-Half Reduction”

Time point (months)		0	3	6	9	12	18	24	36	
S t r e n g t h	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T	T		T
	S2	Batch 1	T		T		T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T		T	T

Key: T = Sample tested

19. Na Audiência 52073, com relação à matriz de estabilidade do produto terminado, a empresa explicou, que o modelo por ela utilizado, foi adaptado seguindo o Guia ICH e Guia 28/2019/Anvisa e que os tempos utilizados no modelo da empresa, não somente atenderiam os Guias, como seriam mais representativos em termos percentuais:

20. Modelo Empresa, adaptado:

21.

Packaging size	15g			30g			75g		
Batch	7710003	7710004	7710005	7710003	7710004	7710005	7710003	7710004	7710005
T0	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T1	-	T	T	-	T	T	-	T	T
T3	T	-	-	T	-	-	T	-	-
T6	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T9	-	T	T	-	T	T	-	T	T
T12	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T18	T	-	-	T	-	-	T	-	-
T24	T	T	T	T	T	T	T	T	T

T: sample tested

22. Quanto às questões estatísticas mencionadas no ofício de indeferimento, a empresa reargumentou, no recurso de

primeira instância, os dados de avaliação estatística dos resultados obtidos (análises de tendência).

23. Na Audiência 52073, alegou que, de acordo com o art. 51. da RDC nº 318/2019, somente haveria necessidade de avaliação estatística dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração para indicar prazo de validade provisório e que não seria o caso. Enfatizou que as Especificações, métodos e validação não foram questionados pela Anvisa e que os resultados foram todos dentro da conformidade. Destacou que apresentou dados reais do estudo de longa duração (24 meses) com todos os resultados em conformidade e que, no pior cenário, qual seja, a matriz desbalanceada, testando um ou mais pontos importantes, apareceria resultado fora de especificação no último ponto.

24. No recurso de segunda instância, a empresa reforça que o desenho da matriz foi adaptado e que teria sido aplicada uma matrização clássica, em conformidade com ICH Q1D com um design de redução de 50 % em 3 lotes e não uma redução de 1/3 e 2/3. Afirma que a matrização foi aplicada nos pontos de tempo intermediários T1, T3, T9 e T18, respeitando a regra de design de matriz de redução e que testes completos foram realizados nos pontos de tempo T0, T6 (adicional), T12 e T24 para todos os lotes e todos os tamanhos de embalagem. Envia racional estatístico para justificar a seleção do modelo de estudo de estabilidade proposto. Destaca que em todos os países cujo produto está aprovado, os estudos de estabilidade apresentados seguiram com esse mesmo modelo de matrização.

25. Com relação à justificativa apresentada para embasar o modelo de matrização nos moldes do Guia ICH Q1D, observa-se que o modelo proposto pela empresa parece não alinhar-se plenamente com a abordagem primariamente orientada pelo Guia. Conforme já detalhado no ofício de indeferimento, o modelo não seguiria uma redução definida, propondo reduções de 1/3 em alguns pontos (T1 e T9) e de 2/3 em outros pontos (T3 e T18), também não sendo, o modelo proposto pela empresa, compatível com o modelo de redução em 1/2 (50 %) previsto no ICH, no qual, todos os tempos em que há redução, metade das amostras seriam testadas. Destaque-se que, nos estudos de matrização, os dados são avaliados em conjunto, de modo que, para o modelo proposto no Guia ICH Q1D, os dados da segunda concentração (S2) farão parte da avaliação de estabilidade do medicamento, que deverá considerar a estabilidade das duas concentrações em conjunto. Verifica-se, portanto, que a justificativa apresentada pela empresa parece não demonstrar que há balanceamento na matriz proposta e que a utilização de parte do modelo proposto no Guia ICH Q1D, não sendo justificando tecnicamente o desbalanceamento verificado.

26. Com relação à justificativa estatística para seleção do modelo de estudo de estabilidade reduzido que comprovasse que os subgrupos testados representariam adequadamente os subgrupos não testados em cada tempo, de modo a demonstrar a adequabilidade do modelo proposto em prever o prazo de validade do medicamento, solicitado pela área técnica, tal justificativa não foi apresentada na 1ª ou 2ª instâncias decisórias. Em segunda instância recursal a recorrente trouxe **um racional estatístico**, nos termos do previsto no art. 51 da RDC nº 318/2019, a fim de assegurar que o prazo de validade proposto é aplicável para todos os lotes fabricados em condições semelhantes:

Art. 51. A avaliação estatística dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração deve ser realizada quando necessário, para indicar prazo de validade provisório e para assegurar que o Prazo de Validade ou Prazo de Reteste propostos sejam aplicáveis para todos os lotes fabricados em condições semelhantes.

27. Com vênia à manifestação da GGREC, entendemos que a avaliação estatística pode ser admitida em fase recursal, em alinhamento à manifestação da Procuradoria Federal

(PARECER n. 00016/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU):

a) a ausência de documentação obrigatória na petição inicial enseja o indeferimento do pedido de registro ou de renovação de registro de produto sujeito a vigilância sanitária;

c) não é possível a formulação de exigência para suprimento de falha da instrução da petição inicial, mas apenas para fornecimento dados adicionais;

d) o não cumprimento de exigência em primeira instância também acarreta o indeferimento do pedido;

e) podem ser admitidos, em sede de recurso, documentos que se destinem ao esclarecimento de fatos ou para prestar informações complementares, inclusive os que foram objeto de exigência em primeira instância;

f) não devem ser aceitos, em fase recursal, documentos que deveriam ter obrigatoriamente instruído a petição inicial.

g) devem ser aceitos, seja na primeira instância, seja nos recursos administrativos, os documentos novos que visem a comprovar fatos ocorridos depois da petição inicial (desde que ela tenha sido integralmente instruída com a documentação exigida pelos regulamentos técnicos incidentes) ou a esclarecer dúvidas que tenham surgido no curso do processo; e

h) a cláusula geral do venire contra factum proprio impõe que sejam aceitos em sede de recurso administrativo documentos que, embora se caracterizem como provas que obrigatoriamente deveriam ter instruído a petição inicial, foram objeto de exigência em primeira instância pela área técnica responsável pela análise do pedido de registro ou renovação de registro. Pelo mesmo motivo, deve ser admitida a juntada de documentos obrigatórios, mesmo após a petição inicial (como aditamento ou em sede de recurso), quando a empresa requerente do registro instruiu o pedido em estrita conformidade com orientações anteriormente recebidas das áreas técnicas da Anvisa

28. De acordo com o Parágrafo único do art. 10 da RDC nº 318/2019, que estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, a utilização do modelo reduzido, somente pode ser aceito se os dados obtidos forem representativos dos pontos testados e não testados:

CAPÍTULO II - DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Seção I - Das Disposições Gerais

(...)

Art. 10. Poderão ser aceitos como Estudo de Estabilidade Reduzido os modelos por Agrupamento e Matrização.

Parágrafo único. O uso do modelo reduzido somente será aceito se os dados obtidos forem representativos dos pontos testados e não testados.

29. **Pelo exposto, resta viável que as unidades organizacionais analisem o parecer estatístico que busca justificar o agrupamento e matrizações utilizados pela empresa nos estudos de estabilidade.**

2.3.2. **Do desbalanceamento da matriz utilizada em estudos de estabilidade para a apresentação de 5 g.**

30. O segundo motivo de indeferimento do pedido de registro foi a ausência de justificativas estatísticas e técnicas, solicitadas no Guia ICH 1D e no Guia 28/2019, para a inclusão do produto na apresentação de 5g, que é acondicionada em embalagem diferente das demais, no modelo de matrizações proposto pela empresa.

31. No recurso administrativo de primeira instância, a empresa entendeu que as justificativas não seriam cabíveis e apresentou uma discussão sobre a fotoproteção da embalagem. Ainda apresentou uma avaliação estatística dos estudos de estabilidade dessa apresentação, relatando que houve

desbalanceamento da matriz em razão da redução do prazo de validade para 12 meses.

32. Na Audiência 52073, a recorrente destacou que, para os 3 lotes da apresentação de 5 g, para os quais a Anvisa já havia solicitado redução da validade do produto para 12 meses, apresentou no recurso, estudo estatístico poolability Ancova, para demonstrar a representatividade da matriz utilizada, o qual comprovaria que o perfil de estabilidade dos lotes seriam semelhantes e que foram testados, completamente, T6 e T12 e um ponto adicional (T1), mais testes que o que é recomendado pelo guia Anvisa e do ICH, o que asseguraria um melhor equilíbrio do estudo, se comparado ao inicial.

33. No recurso de segunda instância, além das discussões já feitas em primeira instância, a empresa acrescentou que a apresentação de 5g possui material de embalagem diferente (bispnaga plástico laminado versus frasco plástico airless) e, por essa razão, faz-se necessária a desvinculação dessa matriz de estabilidade da anteriormente discutida. Por fim, se posicionou no sentido de abrir mão do pedido de registro, especificamente para a apresentação de 5 g, caso a Anvisa não concorde com os dados ora apresentados.

34. Conforme exposto no ofício de indeferimento, a matrização proposta para essa apresentação, se encontra desbalanceada, não apenas no tempo de 12 meses, mas em todo o modelo proposto, visto que são realizadas reduções diferentes nos (1/3 ou 2/3) nos tempos propostos (vide imagem que se segue), de modo que, seriam necessárias justificativas para embasar o modelo:

35.

Table 2 Stability parameters for study AL.74.SPR.0200 – 5 g tube - 30°C/75%RH

Storage conditions	Batch No.	T0	T1	T3	T6	T9	T12	T18	T24
		30°C/75% RH	7710003	X0PMW	-	XPW	X1P(M)W	-	XPMW
	7710004	X0PMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	-
	7710005	X0PMW	XPW	-	X1P(M)W	XPW	X1PMW	-	-

X0: Chemistry release specification + ethanol assay

X: Chemistry shelf life specification

X1: Chemistry shelf life specification + ethanol assay

P: Packaging integrity + microscopic appearance

M: Microbial limit test

W: weighing control

(j) Optional

36. Neste caso, além do desbalanceamento, por se tratar de inclusão de uma apresentação com material de embalagem diferente no modelo proposto, aspectos relacionados à comparabilidade dos sistemas quanto às suas características protetoras (fotoproteção, permeabilidade à luz, etc) são necessários para demonstrar a equivalência entre os sistemas de embalagem e justificar o uso do modelo, uma vez que, conforme já detalhado no item 2.4.1 do Voto nº 2/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, nos casos em que ocorre redução de análise, os dados gerados para as diferentes apresentações devem ser analisados em conjunto.

37. Neste contexto, a recorrente alega no recurso que apresentou dados que comprovam que a embalagem da apresentação de 5g é fotoprotetora, mas não demonstra nenhum tipo de equivalência de proteção entre as embalagens e outros aspectos de proteção não foram discutidos. Assim, os dados apresentados no recurso não foram considerados suficientes para justificar o modelo de matrização proposto.

38. Por conseguinte, tendo em vista que as questões

relacionadas ao modelo de estudo não foram superadas, a avaliação estatística apresentada no Anexo 5 do recurso administrativo se torna sem efeito, uma vez que os pressupostos do modelo do estudo não foram atendidos, de acordo com o Guia 28/2019: "a matrização é um modelo com o pressuposto de que o subconjunto testado representa o conjunto de amostras avaliadas em cada tempo de análise. A aplicação deste modelo depende totalmente da validade desse pressuposto", não sendo, portanto, cabível a análise estatística à revelia da comprovação do atendimento dos pressupostos do estudo.

2.3.3. Dos desvios de balanço de massas no estudo de degradação forçada do medicamento (fotolítica e na presença de íons metálicos).

39. Este item foi superado em 1ª instância recursal.

2.3.4. Da ausência do Estudo de fotoestabilidade do IFA na embalagem final.

40. Este item foi superado em 1ª instância recursal.

2.3.5. Da Ausência dos estudos de qualificação da impureza 07-RETI.i6, incluindo as avaliações de mutagenicidade a serem protocoladas à GESEF.

41. No recurso administrativo de primeira instância, a empresa informou que os dados foram apresentados à Anvisa na petição inicial, por meio do aditamento de expediente nº 0334899/21-7, de 25/01/2021, devendo serem considerados, incluindo um resumo da estratégia utilizada para qualificação de impurezas.

42. Na Audiência 52073, sobre a impureza 07-RETI-i6, a empresa destacou ser uma impureza de subproduto decorrente do processo de síntese do IFA e que não aumenta durante a estabilidade do IFA ou do medicamento, por não ser um produto de degradação. Quanto à ausência de protocolo dos dados de qualificação referente a essa impureza, por meio de Aditamento à GESEF pelo código 11304 - Medicamento Novo - Estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação, a empresa explicou que o valor limite estabelecido para o produto foi NMT 0,5 %, que o limite de qualificação estabelecido no Guia ICH3A é 0,15 % ou 1 mg/dia (o que for menor), tratando o Guia, de limites para uso oral e, em sendo o produto Aklief de uso tópico, estaria a premissa da Anvisa (exigência e indeferimento), equivocada desde o início, pois define limite acima do preconizado guia ICH3A. Assim, por entender que o limite da impureza de 0,5 % é adequado, estando dentro do preconizado pelo Guia, por se tratar de um produto de uso tópico, a empresa não acha racional o envio dos estudos para a Gesef e o protocolo do Aditamento seria contraditório.

43. Em segunda instância, reitera a Recorrente, que seguiu de forma adequada a árvore de decisão/matriz preconizada no guia ICH Q3A, se valendo de uma margem de qualificação de 75 vezes entre a concentração de NOAEL nos estudos toxicológicos e potencial máxima de exposição sistêmica em pacientes submetidos ao Aklief. Reclama não terem sido analisados os materiais enviados e relativos a "qualificação de impurezas" enviados por meio do Aditamento e do recurso de primeira instância.

44. A recorrente reafirma ser o limite de NMT 0,5 %, por ela estabelecido para a impureza 07-RETI-i6, adequado, sendo que o limite de 0,15 % seria para uso oral e não uso tópico.

45. De acordo com o Guia do ICH Q3A, para doses diárias abaixo de 2g, é estabelecido um limite de 0,15 % ou 1 mg/dia (o que for menor) para qualificação de impurezas no IFA:

46.

Attachment 1: Thresholds

Maximum Daily Dose ¹	Reporting Threshold ^{2,3}	Identification Threshold ³	Qualification Threshold ³
≤ 2g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)	0.15% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)
> 2g/day	0.03%	0.05%	0.05%

47. Ademais, o Guia ICH Q3A, prevê que um limite de qualificação mais alto pode ser apropriado para medicamentos individuais quando o nível de preocupação com a segurança for menor do que o normal com base em considerações como: população de pacientes, efeitos de classe de medicamentos e considerações clínicas. O Guia trouxe alguns exemplos de situações em que as especificações podem ser customizadas caso a caso. As diferentes vias de administração possuem diferentes riscos quanto à segurança do medicamento. Por certo, vias de administração dérmica tende a possuir risco menor que outras vias, tais como, injetáveis ou oral. Além disso indica que propostas de limites alternativos devem ser tratados caso a caso:

Conversely, a higher qualification threshold can be appropriate for individual drugs when the level of **concern for safety is less than usual** based on similar considerations (e.g., patient population, drug class effects, clinical considerations). **Proposals for alternative thresholds would be considered on a case-by-case basis.**

48. Depreende-se, portanto, que o Guia ICH Q3A possui previsão para avaliação caso a caso de condições da aplicabilidade de especificações, incluindo o limite de 0,15 % da impureza 07-RETI-i6, citado no Ofício de indeferimento, bem como, quanto à via de administração do produto terminado.

49. Assim, no caso de a empresa desejar manter o limite de NMT 0,5 %, por se tratar de limite acima do previsto pelo Guia, haveria, ainda mais fortemente, a necessidade da documentação de segurança, relacionada à qualificação dessa impureza, ser submetida à GESEF, via aditamento específico, de assunto 11304 - MEDICAMENTO NOVO, conforme solicitado desde a etapa de análise, por meio da exigência de expediente nº 3790367/21-5, pois precisa ser avaliado o caso em específico.

50. Assim, tendo em vista que o limite adotado pela empresa, de 0,5 % para a impureza 07- RETI-i6 no medicamento Akief (uso tópico) estar acima dos limites preconizados, deve ter aditamento de assunto específico para avaliação do caso. A documentação não foi avaliada na instância recursal com fulcro no princípio da eficiência, disposto no art. 37 da Constituição Federal de 1988, considerando que não se vislumbrou que os demais itens de indeferimento seriam superados.

51. Pelo exposto, entendo que caso os estudos de estabilidade sejam considerados conformes, conforme justificativa estatística, que o processo siga para avaliação dos aspectos de segurança e eficácia, incluindo a adequabilidade dos controles de impurezas.

3. VOTO

52. Ante o exposto, decido pelo CONHECIMENTO do recurso com PROVIMENTO PARCIAL do pleito na seguinte forma:

52.1. A) não provimento, quanto à adequação da apresentação de 5g, e;

52.2. B) retorno do processo para as Unidades Organizacionais competentes:

52.2.1. i) para avaliação do parecer estatístico, das

justificativas e dos resultados e método de matrização adotados nos estudos de estabilidade, conforme RDC nº 318/2019, Guia nº 28, de 11 de novembro de 2019 e ICH Q1D; e

52.2.2. ii) caso os aspectos de referentes aos estudos de estabilidade tenham sido superados, para avaliação dos resultados, justificativas, métodos e estudos de qualificação da impureza 07-RETI.i6, considerando as condições específicas do medicamento, incluindo a via de administração, conforme previsão do Guia ICHQ3A.

53. É o meu voto que submeto às considerações dessa DICOL, por meio de Circuito Deliberativo.

Meiruze Sousa Freitas
Diretora / Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/07/2024, às 12:52, 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 **3080657** e o código CRC **97C9D1AD**.

Referência: Processo nº
25351.900168/2024-43

SEI nº 3080657