

VOTO N. 073/2019-DIRE2  
ITENS 3.3.1.1; 3.3.1.2; 3.3.1.3; e 3.3.1.4  
ROP 019/2019

**Empresa: EMS S/A**

**Processo nº: 25351.550070/2008-11**

**Expedientes nº: 0345511/18-4, 0345536/18-0, 0345535/18-1 e 0345517/18-3**  
COREC/GGMED

**Ementa:** Recursos administrativos contra o indeferimento das petições de Alteração moderada do processo de produção, Atualização de Especificações e Métodos Analíticos, Alteração moderada de excipiente e Inclusão de local de fabricação do medicamento genérico/ produto gabapentina, comprimido revestido. Insatisfatoriedade na documentação encaminhada como perfil comparativo de impurezas.

01. Cuidam-se de recursos administrativos em face do indeferimento das petições de Alteração moderada do processo de produção (exp. nº 0918157/14-1), Atualização de Especificações e Métodos Analíticos (exp. nº 0918114/14-8), Alteração moderada de excipiente (exp. nº 0918148/14-2) e Inclusão de local de fabricação do fármaco (exp. nº 0918124/14-5) para o medicamento genérico gabapentina, comprimido revestido.

02. Os recursos foram pautados na ROP 019/2018 pelo Diretor Relator Fernando Mendes, mas retirados de pauta sem deliberação. Na ROP 026/2018 os recursos retornaram à pauta, momento em que a relatoria proferiu o voto, *“acompanhando o Parecer nº 199/2018/COREC/GGMED”*, que sugeriu a negativa de provimento ao recurso. Nessa mesma ocasião, solicitei vista dos expedientes ora em discussão.

03. É o relatório.

04. Inicialmente destaco que os presentes casos se assemelham a outros 24 outros recursos já analisados por essa Diretoria Colegiada e que tiveram seus indeferimentos mantidos em razão da insatisfatoriedade da documentação encaminhada como perfil comparativo de impurezas.

05. Ocorre que a documentação encaminhada pela empresa como perfil comparativo de impurezas foi apenas um quadro comparativo entre as especificações das impurezas e solventes residuais do IFA aprovado e proposto, seguida de descritivo das informações do referido quadro.

06. Em sua argumentação, a recorrente alega que a documentação referente ao perfil comparativo de impurezas foi encaminhada e que tanto o fabricante aprovado e o proposto utilizam a monografia do fármaco de acordo com a Farmacopeia Americana, com limites iguais ou mais restritos.

07. Conforme já exaustivamente discutido e esclarecido por esta Diretoria Colegiada, contudo, *“o perfil comparativo de impurezas é uma análise quantitativa e qualitativa dos perfis de impureza encontrados para cada fabricante do fármaco ou rota de síntese utilizada. Nesta análise a empresa deverá avaliar se ocorreram alterações quantitativas ou qualitativas das impurezas e posteriormente realizar uma análise do impacto dessas variações no processo produtivo, controle de qualidade, estabilidade do produto e metodologia de análise e especificações do produto acabado”* – esclarecimentos disponibilizados no portal da Anvisa sobre a RDC nº48/2008.

08. Ademais, *“o perfil comparativo de impurezas **não deve se ater apenas às impurezas orgânicas nem muito menos àquelas descritas em farmacopeias oficiais reconhecidas pela Anvisa.** Recomenda-se que a empresa faça uma avaliação detalhada e comparativa das impurezas orgânicas e inorgânicas e solventes residuais dispostos na documentação do fabricante de fármaco aprovado e do proposto, acompanhada de resultados de testes de controle de qualidade que*

*comprovem o racional descrito. Após o perfil comparativo de impurezas completo, deve-se avaliar a compatibilidade das especificações e metodologias analíticas do fabricante do medicamento frente aos resultados do perfil comparativo de impurezas. Nesse sentido, espera-se que a empresa avalie se os métodos analíticos adotados para a determinação das impurezas são capazes de detectar qualquer impureza potencial que possa estar presente no fármaco, seja impureza de síntese ou produto de degradação.” (grifo nosso).<sup>1</sup>*

09. Conforme podemos perceber, a avaliação encaminhada pela empresa de fato **não** atende o esperado para o perfil comparativo de impurezas, uma vez que a empresa apenas encaminhou um documento contendo duas páginas de comparação qualitativa de especificações utilizadas por ambos os fabricantes e **não a comparação** do perfil de impurezas possivelmente encontradas em dois lotes do produto produzidos de acordo com condição aprovada e proposta. Assim corroboramos a justificativa apresentada pelo técnico de que *“A simples comparação das especificações dos dois fabricantes não permite a devida análise requerida na norma, tampouco avalia as diferenças entre os fabricantes e os impactos dessas diferenças na qualidade, segurança e eficácia do produto acabado.”*

10. Por fim, as tabelas e informações apresentadas que deveriam ter sido apresentadas junto à petição original e foram encaminhadas apenas por ocasião do recurso, não foram exaustivamente analisadas, a fim de não transformar a segunda instância em primeira. Esse entendimento encontra-se em linha com o Parecer da Procuradoria nº 35/2018, em seu item 77, que cita que a *“constituição de processo administrativo fora das condições exigidas para a sua regular instauração impede que documentos necessários para a protocolização da demanda possam ser juntados posteriormente, por iniciativa do interessado ou exigência desta Agência, e antes ou depois de iniciada a análise da área técnica.”*

---

<sup>1</sup> Informe Sobre Os Principais Motivos de Exigência Envolvendo Mudanças Pós-Registro Relacionadas ao Fármaco, publicado em 08/08/2017.

11. A recorrente ressalta que houve melhoria em relação ao controle de impurezas e especificações do produto acabado na petição pleiteada em comparação à condição aprovada (vide Tabela 5 do recurso - Comparativo de especificação encaminhada na submissão de pós-registro *versus* aprovada). Nesse sentido, cabe ressaltar que o novo método analítico proposto para o produto acabado, os laudos de controle de qualidade e relatórios de estabilidade em conformidade com as impurezas descritas no perfil comparativo de impurezas também são documentações exigidas pela RDC nº 48/2009 em seu art. 128, porém não foram analisados, pois o perfil comparativo de impurezas foi considerado insatisfatório e culminou no indeferimento sem continuidade da análise.

12. No entanto, destacamos que não há óbice para alteração de método e implementações de melhor no controle de qualidade e estabilidade do produto acabado para o fabricante de fármaco aprovado (Menadiona). Pelo contrário, como a própria empresa considera o método e o controle das impurezas uma melhoria, recomenda-se seu protocolo, bem como o controle de solventes residuais, também para o fabricante aprovado conforme a legislação vigente (RDC nº 73/2016).

13. Por se tratar de uma inclusão de fabricante de fármaco com o objetivo de se obter maior opção de aquisição, o indeferimento do pleito não culmina na interrupção da produção do produto, uma vez que a empresa pode mantê-la conforme condição aprovada (fabricante de fármaco Menadiona, S.L).

14. Pelos fatos e fundamentos expostos acima, portanto, VOTO por CONHECER dos recursos e a eles **NEGAR PROVIMENTO**, acatando integralmente o posicionamento do **Parecer nº 199/2018/COREC/GGMED**.

21/08/2019

X 

---

Alessandra Bastos Soares

Diretora - Segunda Diretoria

Assinado por: ALESSANDRA BASTOS SOARES:03393657739