



Processo nº 25351.864935/2021-09

Expediente nº 0934335/23-1

Recorrente: Brasterapica Pharmaceutica Ltda

CNPJ nº 46.179.008/0001-68

RECURSO ADMINISTRATIVO. REGISTRO. MEDICAMENTO GENÉRICO. ESTUDO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO. MEIOS DE DISSOLUÇÃO. LOTE DO MEDICAMENTO TESTE. CENTRO DE EQUIVALÊNCIA. NÃO HABILITADO.

1. Não é possível a aprovação do registro do produto se o estudo de perfil de dissolução comparativo foi enviado apenas para o meio tampão acetato pH 4,5, quando deveria ter sido conduzido nos três meios previstos na normativa, não foi realizado com o mesmo lote do medicamento teste utilizado no estudo de bioisenção e, ainda, foi realizado por empresa não habilitada pela Anvisa para essa finalidade. Inciso II do § 2º do art. 12 da RDC nº 37/2011. Inciso I do art. 3º da RDC nº 31/2010. § 3º do art. 3º da RDC nº 31/2010.

Posição do Relator: **CONHECER e NEGAR PROVIMENTO** ao recurso interposto pela empresa Brasterapica Pharmaceutica Ltda.

Área responsável: GGMED

Relator: Frederico Augusto de Abreu Fernandes

## 1. RELATÓRIO

Trata-se de recurso administrativo interposto pela empresa Brasterapica Pharmaceutica Ltda em face da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC), na 25ª Sessão de Julgamento Ordinária - SJO, realizada em 24/08/2023, na qual foi decidido, por unanimidade CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº 0934335/23-1 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 56/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 02/08/2021, foi protocolada a petição de Registro de Medicamento Genérico Ácido Acetilsalicílico.

Durante a análise do processo, a GQMED emitiu a exigência técnica relacionada ao expediente nº 4520033/22-5, vinculado ao expediente nº 3076824/21-1 (12107 - GENÉRICO – Formulário de informações referentes à documentação de registro FIDR – Análise de Qualidade Registro). A empresa protocolou o cumprimento dessa exigência por meio do expediente nº 5026788/22-0. Além disso, a CETER também emitiu uma exigência técnica referente ao expediente nº 8539612/21-5, vinculado ao expediente nº 3928095/21-1 (11631 - GENÉRICO - Estudo de bioisenção), a qual a empresa cumpriu protocolando o expediente nº 0520365/22-4.

O indeferimento da petição foi publicado no DOU nº 31, de 13/02/2023, por meio da Resolução RE nº 448, de 09/02/2023.

Em 10 de março de 2023, a empresa apresentou um recurso administrativo contra a decisão, sob o expediente nº 0244610/23-1.

Na Sessão de Julgamento Ordinária nº 25, realizada em 23 de agosto de 2023, a GGREC decidiu, por unanimidade, conhecer do recurso e negar-lhe provimento, acompanhando a posição do relator expressa no Voto nº 56/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme o aresto nº 1.588, de 23 de agosto de 2023, publicado no DOU nº 162, de 24 de agosto de 2023.

Em 25/08/2023, foi enviado o Ofício Eletrônico nº 0901130237, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa nessa mesma data.

Em 01/09/2023, a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 0934335/23-1.

Interposto recurso administrativo, a Gerência-Geral de Recursos se manifestou pela não retratação, nos termos do Despacho nº 68/2024-GGREC/GADIP/ANVISA .

Distribuída a relatoria por sorteio, passa-se à análise.

## 2. ANÁLISE

### 2.1. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

Os pressupostos para o conhecimento do recurso administrativo, sem os quais a demanda não tem o condão de prosseguir, estão previstos nos arts. 6º, 7º e 8º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 266/2019, de 8 de fevereiro de 2019, sendo eles: a tempestividade, a legitimidade e o não exaurimento da esfera administrativa.

Em face do disposto no art. 8º da Resolução - RDC nº 266/2019, o prazo para interposição do recurso é de 30 (trinta) dias, contados da ciência do interessado. Considerando que a ciência ocorreu em 25/08/2023 e a empresa apresentou o recurso em 01/09/2023 conclui-se que é tempestivo.

Acerca da legitimidade, restou verificado que o recurso foi interposto por pessoa legitimada. Ademais, a interposição se deu perante o órgão competente para apreciação do recurso administrativo.

Por fim, verificou-se que não houve julgamento pela Diretoria Colegiada, última instância administrativa da Anvisa, de forma que não ocorreu o exaurimento da esfera administrativa.

Constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019. Assim, o presente recurso administrativo merece ser **CONHECIDO**, procedendo-se à análise do mérito.

### 2.2. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

(...)

Irresignada, a Empresa interpôs o necessário Recurso Administrativo o qual teve seu provimento negado conforme teor do VOTO Nº

56/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Como destacado no referido voto, trata-se de um fármaco classificado no sistema de classificação farmacêutica (SCB) como classe I, ou seja, alta solubilidade e alta permeabilidade, deve apresentar em 15 (quinze) minutos uma dissolução acima de 85% (oitenta e cinco por cento), independente do meio de dissolução estudado, o que de fato se comprovou no estudo do Relatório REDA DES 0013. (ANEXO)

Foi ressaltado, a todo momento, que a Empresa entendeu que poderia seguir com o estudo do perfil de dissolução em 1 um único meio – Tampão Acetato pH 4,5, considerando sua classificação farmacêutica BSC 1 e contratou o Centro T&E Analítica, conforme Relatório 12171.20.(ANEXO)

A empresa justificou tecnicamente por meio do registro e do cumprimento de exigências, que um perfil de dissolução em qualquer dos meios fisiológicos estudados, não traria dados adicionais além daqueles que já foram apresentados, por se tratar de um fármaco classificado no sistema de classificação farmacêutica (SCB) como classe I, ou seja, alta solubilidade e alta permeabilidade e, assim, entendeu que os argumentos apresentados seriam suficientes para não incorrer em testes adicionais e desnecessários.

Sobre tal informação, prestada no momento da submissão e do cumprimento das exigências, esta Agência não esclareceu sobre a necessidade trazida quando do indeferimento, ou seja, aquilo que poderia ter sido sanado lá trás está sendo discutido em fase recursal.

Vale ressaltar que os lotes fabricados para utilização nos testes de Bioisenção X Medicamento teste são divergentes visto que possuem prazo de validade de 2 (dois) anos e, por esse motivo, foram utilizados lotes diferentes, conforme esclarecido em ATA de reunião com CETER em 19/01/2022. Neste sentido, é imperioso esclarecer que, desde o momento do indeferimento, a Recorrente já estava com dificuldade de encontrar o medicamento de referência no mercado e, em resposta ao SAT 2023124101, esta Agência orientou a submissão assunto 11337 - Comunicação de ausência de medicamento de referência no mercado nacional pela empresa interessada, para a CETER. Tal encaminhamento foi devidamente cumprido por meio do Expediente nº 0568245237, datado de 02/06/2023 e, em 25/07/2023, foi editado o Ofício nº 07714844230, por meio do qual esta Autarquia informa acerca da atualização lista de referência AS\_MED.

Ocorre que, mesmo com a referida atualização, foi publicada, em 11/08/2023, a Resolução-RE nº 2.968/2023, onde esta Autarquia informa sobre o cancelamento de registro, a pedido, do medicamento AS-MED, processo 25000.002368/95-78, Expediente: 067736/23-2.

Assim, a Recorrida encontra-se sem condições de realizar qualquer análise, estudo, teste ou qualquer outro tipo de comparação com o medicamento de referência, eis que, como demonstrado, primeiro não havia comercialização e, em segundo, o novo medicamento de referência teve seu registro cancelado a pedido.

Nota-se que se trata de situação que foge ao gerenciamento da Empresa e, com isso, é imperioso que a decisão que indeferiu a petição GENÉRICO – Registro de Medicamento seja revista, especialmente por não haver desde aquela época até hoje, qualquer medicamento de referência disponível. É imperioso que esta Agência cumpra com o princípio da razoabilidade e da economia processual, dado que pedir um novo registro acarretaria mais análises por parte das áreas técnicas dessa Agência, além de pagamento de taxas notadamente desnecessárias na presente situação.

Além disso, considerando a necessidade excepcional de serem realizados novos estudos, é imperioso lembrar que, de acordo com o Art. 60, da Lei nº 9.784/99, este assim dispõe:

"Art. 60. O recurso interpõe-se por meio de requerimento no qual o recorrente deverá expor os fundamentos do pedido de reexame, podendo juntar os documentos que julgar convenientes." (grifou-se)

Nota-se, do acima assinalado, que não há qualquer excepcionalidade na juntada de documentos ofertada pela Lei nº 9.784/99, especialmente no que diz respeito aos estudos que somente serão realizados em função do lote inicial ter perdido a sua validade. Já o Art. 12, da Resolução-RDC nº 266/2019 assim dispõe:

"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;" (grifou-se)

É certo, portanto, que, em função da perda da validade do lote, que notoriamente é um fato superveniente ao protocolo, a juntada de um novo estudo é abrangida pela Resolução-RDC nº 266/2019 e, sobretudo, pelo Art. 60, da Lei nº 9.784/99.

Desta maneira, é certo afirmar que esta Agência deve aceitar e analisar um novo estudo de perfil de dissolução, conforme a Resolução-RDC 31/2010, contemplando todos os requisitos da legislação vigente.

O novo estudo de perfil de dissolução, conforme acima, será aditado ao Processo 25351.864935/2021-09 para que seja avaliado, lembrando que a juntada de documentos no presente Recurso Administrativo é permitida pela legislação sanitária vigente.

Diante de todo o exposto, a Empresa requer seja reconsiderada a decisão que negou provimento ao primeiro recurso, com a aceitação do novo estudo de perfil de dissolução e, consequentemente, seja publicado o seu deferimento no Diário Oficial da União.

Caso esta Gerência não considere a decisão impugnada, que o presente Recurso seja remetido à Diretoria Colegiada para julgamento em última instância administrativa.

### 2.3. DO MÉRITO

No presente caso, o indeferimento ocorreu porque a empresa apresentou, em cumprimento de exigência, um estudo de perfil de dissolução realizado por uma empresa não habilitada pela Anvisa para essa finalidade. Além disso, o teste de perfil enviado não foi realizado com o mesmo lote do medicamento utilizado no estudo de bioisenção, nem utilizou todos os métodos de dissolução previstos na normativa pertinente ao tema.

Na primeira instância recursal, a empresa argumentou que, por se tratar de um fármaco classificado no sistema de classificação farmacêutica (SCB) como classe I, deve apresentar uma dissolução superior a 85% em 15 minutos, independentemente do meio de dissolução utilizado, o que foi demonstrado no estudo contido no Relatório REDA DES 0013 e REDA DES 0014. Assim, entendeu que poderia seguir com o estudo de perfil de dissolução em um único meio e, considerando sua classificação (classe I), contratou o Centro T&E Analítica, conforme Relatório 12171.20.

A empresa destacou que, na solicitação de registro e no cumprimento das exigências, justificou tecnicamente que um perfil de dissolução em meios fisiológicos não traria dados adicionais, considerando tratar-se de um fármaco da classe I. Além disso, afirmou que os lotes fabricados para os testes de bioisenção e o medicamento de referência são divergentes, uma vez que possuem prazos de validade distintos de dois anos, fato que foi esclarecido na ata da reunião com a CETER em 19 de janeiro de 2022.

Por fim, a empresa se dispôs a fabricar um novo lote do medicamento de referência, considerando que o prazo de validade é de dois anos, e a realizar um novo perfil de dissolução nos três meios solicitados, em um laboratório habilitado pela Anvisa – Reblas, anexando essa documentação ao recurso ou ao processo, conforme o tempo de tramitação do recurso administrativo.

No recurso de segunda instância, a empresa apresentou os mesmos argumentos técnicos e ressaltou que não teve condições de realizar qualquer novo estudo de comparação com o medicamento de referência, pois, inicialmente, o medicamento de referência não estava sendo comercializado e, posteriormente, o novo medicamento de referência não estava disponível, AS-MED, teve seu registro cancelado a pedido, por meio do expediente nº 0677536/23-2, processo nº 25000.002368/95-78.

A empresa acrescenta que a perda da validade do lote foi um fato superveniente ao protocolo e que a inclusão de um novo estudo está abrangida pela RDC nº 266/2019 e pela Lei nº 9.784/99, devendo a Anvisa aceitar e analisar o novo estudo de perfil de dissolução, observando todos os requisitos da legislação vigente, conforme estipulado na RDC nº 31/2010.

Em primeiro lugar, no que diz respeito à utilização exclusiva do meio tampão acetato pH 4,5 e à justificativa de que poderia prosseguir com o estudo de perfil de dissolução em um único meio, considerando tratar-se de um fármaco classificado como classe I, a explicação apresentada pela empresa não encontra respaldo na normativa. Esta prevê, de forma clara, a condução dos estudos em três meios de dissolução, conforme o inciso II do § 2º do art. 12 da RDC nº 37/2011 (vigente à época):

Art. 12. A requerente deverá demonstrar a semelhança entre os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência sob todas as condições testadas.

§ 1º O estudo de perfil de dissolução comparativo deverá atender ao disposto na Resolução RDC nº 31/10, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, e suas alterações posteriores.

§ 2º As seguintes condições experimentais deverão ser atendidas:

(...)

II - meios de dissolução: pH 1,2 (0,1 M HCl ou líquido gástrico simulado sem enzimas), pH 4,5 e pH 6,8 (ou líquido intestinal simulado sem enzimas);  
(...)  
IV - utilização dos meios de dissolução descritos preferencialmente na Farmacopéia Brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA;  
(...)

Além disso, não se sustenta a afirmação de que o vencimento do lote do medicamento de referência é um fato superveniente, uma vez que a empresa deveria ter enviado a documentação na petição inicial de registro. Ademais, o fato de o estudo ter sido realizado por uma empresa não habilitada pela Anvisa para essa finalidade e de não ter sido utilizado, como medicamento de referência, o mesmo lote empregado no estudo de bioisenção, não foi superado na instância anterior, tampouco discutido pela recorrente na segunda instância. Assim, permaneceram as inobservâncias ao inciso I e ao § 3º do art. 3º da RDC nº 31/2010, que trata da realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo:

#### CAPÍTULO II - DO ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

##### Seção I - Das Considerações Gerais do Estudo de Equivalência Farmacêutica

Art. 3º O Estudo de Equivalência Farmacêutica deve ser realizado:

I - por Centro de Equivalência Farmacêutica devidamente habilitado pela Anvisa para essa finalidade, previamente à realização do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, quando aplicável à forma farmacêutica;

(...)

§ 3º O Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, a que se refere o inciso I, deve utilizar obrigatoriamente os mesmos lotes dos Medicamentos Teste e de Referência empregados no Estudo de Equivalência Farmacêutica.

Por fim, não é viável a concessão do pedido de registro para a aceitação de novos estudos a serem apresentados em momento posterior, especialmente considerando que a recorrente foi oportunizada, por meio de exigência técnica, a adequar o processo e não o fez.

Dessa forma, ao longo da análise do recurso, foi observado erro de instrução e não de análise por parte da Anvisa, o que impede a reversão da decisão inicial de indeferimento para a petição. O presente recurso não merece provimento.

### 3. VOTO

Ante o exposto, voto por CONHECER e, no mérito, NEGAR PROVIMENTO ao recurso interposto.

*É o voto que submeto à apreciação e, posterior, deliberação desta Diretoria Colegiada, por meio de circuito Deliberativo.*



Documento assinado eletronicamente por **Frederico Augusto de Abreu Fernandes, Diretor(a) Substituto(a)**, em 30/10/2024, às 17:02, 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 **3229509** e o código CRC **5636F833**.