

VOTO Nº 099/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**ROP 004/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.3**

Processo Datavisa nº: 25351.788172/2014-57

Expediente nº: 1640537/20-4

Empresa: EMS S/A.

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Pedido de registro de IFA indeferido por ausência de CBPF do fabricante do material de partida. Legislação não possui tal previsão. Alteração do arcabouço legal. Ausência de manifestação pela área técnica e em recurso de 1ª instância se a documentação enviada atesta as BPF em detrimento de um Certificado. Necessidade de reavaliação do processo. Voto por conhecer e dar provimento ao recurso, com retorno do processo à área técnica.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 1640537/20-4, pela empresa EMS S/A, em face da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC que na 9ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 11/03/2020, decidiu por unanimidade CONHECER do recurso sob expediente nº 0220243/19-3 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 110/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

2. Em 19/12/2014, sob o expediente nº 1160768/14-8, foi protocolada petição de assunto Insumos Farmacêuticos Ativos – Concessão de Registro, do processo nº 25351.788172/2014-57, relacionada ao IFA- cloridrato de ciprofloxacino monoidratado.
3. Foram emitidas 02 (duas) notificações de exigência para o processo: nº 0023301/18-3 e nº 0596660/18-4.
4. A petição de Insumos Farmacêuticos Ativos – Concessão de Registro, do processo nº 25351.788172/2014-57, foi indeferida e esta decisão publicada no DOU nº 29 de 11/02/2019 por meio da Resolução RE nº 334, de 07/02/2019.
5. A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 0073442/19-0, expedido em 11/02/2019 e acessado em 12/02/2019.
6. A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 12/03/2019, sob expediente nº 0220243/19-3.
7. Foi emitido o Despacho de Não Retratação pela área técnica em 26/03/2019. O recurso e seu respectivo Despacho de Não Retratação deram entrada nesta Coordenação em 22/04/2019.
8. Em 23/03/2020 a CPROC enviou à Recorrente os fatos que motivaram o não provimento ao recurso, por meio do ofício nº 0803928/20-3, acessado pela empresa no mesmo dia.
9. Em 21/05/2020 a Recorrente interpôs recurso em 2ª Instância, sob o expediente nº 1640537/20-4.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

10. O recurso administrativo pode ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, conforme dispõe o Art. 8º da RDC nº 266, de 08/02/2019, publicada no DOU de 11/02/2019. No caso em questão, a Recorrente obteve ciência da decisão da GGREC, por meio da leitura do ofício eletrônico nº 0803928/20-3 em 23/03/2020 e a interposição do recurso sob o expediente nº 1640537/20-4, ocorreu em 21/05/2020, tendo sido protocolado fora do prazo.
11. Entretanto, conforme estabelece o Art. 1º Resolução - RDC nº 355, de 23/03/2020, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 56, em 23/03/2020, Seção 1, Pág. 05, que dispõe sobre a suspensão dos prazos processuais afetos aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2, descrito a seguir, *in verbis*:

Art. 1º Ficam suspensos, por 120 (cento e vinte) dias, os prazos processuais afetos aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, os previstos na Lei n. 6.437, de 20 de agosto de 1977, os dispostos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019, e os definidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 336, de 30 de janeiro de 2020.

12. Em seguida, foi publicada, em 10/7/2020, no DOU nº 131, Seção 1, Pág. 73, a Resolução - RDC nº 398, de 7/7/2020, que alterou o Art. 1º da Resolução- RDC nº 355, de 23/3/2020, que passou a vigorar com as seguintes alterações:

Art. 1º Ficam suspensos os prazos processuais afetos aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, os previstos na Lei n. 6.437, de 20 de agosto de 1977, os dispostos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019, e os definidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 336, de 30 de janeiro de 2020." (NR)

13. Assim, tendo em vista a suspensão da contagem dos prazos para recursos administrativos na Resolução - RDC nº 355/2020, o recurso foi considerado tempestivo.
14. Diante do exposto, verifica-se o atendimento das condições para prosseguimento do feito, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a Anvisa, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. Assim, com

fundamento no art. 63 da Lei n° 9.784, de 29/01/1999, decido por CONHECER do recurso, tendo em vista que estão presentes os requisitos de admissibilidade.

III. DO INDEFERIMENTO

15. A petição foi indeferida, em suma, pois:

Com relação ao CBPF das empresas envolvidas temos as seguintes situações:

Para a empresa Sun Pharmaceutical Industries Limited, fabricante do IFA final, o CBPF foi emitido de acordo com a Resolução-RE nº 1.906, de 18 de julho de 2018, D.O.U. de 23/07/2018, com validade até 23/07/2020.

Para a empresa Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry Co., Ltd., fabricante do intermediário Q-acid, a empresa EMS S/A esclarece que o fabricante informou que cumpre com as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação. Pelo fato de o fabricante se enquadrar como fabricante químico, o presente pedido de certificação não se aplicaria ao mesmo. As substâncias químicas na China são regulamentadas sob as Medidas para o Gerenciamento Ambiental de Novas Substâncias Químicas e o Ministério da Proteção Ambiental, este responsável por administrar o programa de gerenciamento químico. De acordo com a EMS, com base nos esclarecimentos da Empresa Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry, a EMS S/A apresentou uma análise de risco com o objetivo de identificar os controles realizados durante a síntese da cadeia do IFA cloridrato de ciprofloxacino monoidratado até a liberação do produto acabado. Nesta análise de risco, de acordo com a empresa, é possível demonstrar a qualidade do IFA e segurança para o consumidor final.

Todavia, de acordo com o item 4.6 da RDC 57/2009, é necessário o CBPF emitido pela Anvisa para todo o processo, desde os materiais de partida até o IFA final. Logo, concluiu-se que a empresa está em desacordo com o supracitado item (item 4.6 da RDC 57/2009), pois não houve emissão de CBPF pela Anvisa para o fabricante Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry Co., Ltd. (fabricação do intermediário Q-acid).

IV. DA DECISÃO DA GGREC

16. A GGREC negou provimento ao recurso de primeira instância pela seguinte motivação:

Verifica-se que o motivo principal do indeferimento da petição foi a não apresentação do certificado de BPF para o fabricante do intermediário Q-acid: Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry Co.Ltd.

Pode-se observar que, por meio de 02 (duas) exigências técnicas, foi concedida a oportunidade à empresa para apresentação da referida documentação. Entretanto, no cumprimento de exigência, a empresa, não apresentou a documentação solicitada.

Sendo assim, o pedido foi indeferido pelo não cumprimento do item 4.6 da RDC 57/2009, visto que a avaliação da área de registro verificou necessidade do certificado BPF para os fabricantes de etapas críticas do processo de manufatura do insumo farmacêutico.

Em relação à justificativa da recorrente de impossibilidade de cumprimento da exigência, esclarece-se que não havia impedimento de que a recorrente submetesse à ANVISA petição de certificação de BPF para o fabricante do intermediário do insumo farmacêutico. Dessa forma, a certificação de BPF poderia ser obtida mediante avaliação pela ANVISA da unidade fabricante do intermediário do IFA.

Assim, entende-se que a empresa, ao não apresentar documentação de instrução obrigatória, deixou de comprovar aspectos fundamentais para a garantia da qualidade do produto e que, conseqüentemente, a petição foi corretamente indeferida.

Não foi verificada ilegalidade ou erro técnico na decisão proferida pela COIFA/GRMED.

Diante disto, a solicitação feita pela requerente na peça recursal ora em debate, protocolado, em 12/03/2019, sob o expediente nº 0220243/19-3, não pode ser atendida.

V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

17. Inicialmente, a Recorrente faz um breve relato, esclarecendo que, em 2014, protocolou pedido de registro para o IFA cloridrato de ciprofloxacino. Informou que, durante a análise do pedido, a área técnica emitiu exigência técnica, solicitando envio de dados restritos do DMF e versões atualizadas de documentos. Dessa forma, o fabricante do insumo (Sun Pharmaceutical Industries Limited) protocolou a documentação, atendendo ao solicitado na exigência técnica.
18. Visto que a etapa de fabricação do insumo, relacionada à síntese do material de partida, era realizada na empresa Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry, a área técnica entendeu que o fabricante dessa etapa seria considerado como fabricante do intermediário e, portanto, solicitou redefinição do material de partida, com apresentação das versões revisadas.
19. Com o envio da documentação solicitada, foi emitida uma segunda exigência, solicitando apresentar o certificado de boas práticas de fabricação do fabricante da primeira etapa, Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry.
20. O fabricante Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry cumpria com as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação. Entretanto, em 11/02/2019, foi surpreendida pelo indeferimento do pedido de registro do IFA cloridrato de ciprofloxacino.
21. Dessa forma, a Recorrente protocolou recurso administrativo, reiterando as justificativas apresentadas e, para surpresa, a CRES1 manteve o indeferimento do pedido de Insumos Farmacêuticos Ativos - concessão de registro, conforme Voto nº 110/2020/CRES1.
22. Como se verifica nos autos do processo, nas exigências e no recurso que fora solicitado, a Recorrente relatou que houve redefinição do material de partida, sendo solicitado o certificado de BPF para o fabricante Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry, visto que essa empresa passou a ser classificada como fabricante da primeira etapa.
23. Em todas as etapas processuais, a empresa esclareceu que, na China, país de origem da empresa Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry, o intermediário em questão é classificado como substância química e a autoridade regulatória chinesa não emite certificado de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes de substâncias químicas.
24. Ainda, esclarece que, na China, os fabricantes de substâncias químicas são regulamentados pelo Ministério da Proteção Ambiental, que é o órgão responsável por administrar o programa de gerenciamento químico. Esclareceu que o governo chinês emite outros documentos para fabricantes de substâncias químicas, mas não concede o certificado de Boas Práticas de Fabricação para essa classe de empresa.
25. Dessa forma, a Recorrente entende ser impossível obter o Certificado de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes de substâncias químicas de origem chinesa, uma vez que o governo chinês não emite essa documentação para esse tipo de fabricante. Assim, entendendo que a área técnica formulou uma exigência impossível de ser cumprida, por questões alheias à vontade da Recorrente, entendendo não ser razoável o indeferimento do pedido de registro.
26. Ressalta que esse insumo, fabricado pela Sun Pharmaceutical Industries Limited, possui o CEP - Certificate of Suitability concedido pelo European Directorate for the Quality of Medicines - EDQM. Esclarece que o CEP concedido refere-se à mesma rota de síntese, processo e local de fabricação objetos de análise desse recurso. Assim, entende que essa informação confirma que o material fabricado pelo fabricante chinês possui segurança e eficácia comprovada.
27. Dessa forma, interpreta que todas as etapas de síntese estão em conformidade com as normas de BPF, de acordo com o certificado de BPF emitido por essa Agência em 23/06/2018 para o fabricante Sun Pharmaceutical Industries Limited. Portanto, diante dos fatos, a empresa solicita reconsideração da decisão no qual indeferiu o pedido de concessão de registro do IFA.

28. Também, a recorrente salienta, ainda, que o material de partida proposto pelo fabricante Sun Pharmaceutical Ltd é o mesmo já aceito por essa Agência para o registro do IFA cloridrato de ciprofloxacino, do fabricante Aarti Drugs Limited, processo nº 25351.788106/2014-31. Assim, considerando o princípio de isonomia, a recorrente solicita que sejam aplicados os mesmos critérios de avaliação aos dois fabricantes de insumo, de forma a conceder o registro do IFA do fabricante Sun Pharmaceutical Industries Limited com o material de partida inicialmente proposto.
29. Por fim, confiando que o motivo do indeferimento foi devidamente justificado, entendendo que a certificação de Boas Práticas do fabricante Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry não será considerada obrigatória, uma vez que ele será considerado um fabricante de material de partida e não fabricante de intermediário, requer que seja revista a decisão impugnada, para que seja deferido o pedido de registro do insumo farmacêutico ativo cloridrato de ciprofloxacino ou que seja determinado o retorno do processo à área técnica, para emissão de eventual exigência técnica que se faça necessária.

VI. ANÁLISE

30. Em análise das documentações apresentadas, verificou-se que o motivo do indeferimento da petição e da decisão de negar provimento ao recurso de 1ª instância, foi a não apresentação do certificado de BPF para o fabricante do intermediário Q-acid (7-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4 dihydro-4-oxo quinoline-3-carboxylic acid), fabricado pela empresa chinesa Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry Co Ltd.
31. Registre-se que, após a revisão de seções do DMF, a área técnica entendeu ser necessário classificar o fabricante da primeira etapa como fabricante de intermediário, solicitando a apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, mediante exigência técnica.
32. A GGREC, como análise de mérito do recurso, replicou a motivação do indeferimento proferido pela área técnica sem considerar algumas particularidades do caso, conforme será debatido a seguir.
33. A recorrente apresentou justificativa de que:

... a China, país de origem da empresa Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry, não emite Certificado de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes de substâncias químicas.

Os fabricantes de substâncias químicas são regulamentados, na China, sob as Medidas para o Gerenciamento Ambiental de Novas Substâncias Químicas, sendo o Ministério da Proteção Ambiental responsável por administrar o programa de gerenciamento químico.

O Governo chinês emite outras documentações regulamentares para fabricantes de substâncias químicas na China, mas não o Certificado de Boas Práticas de Fabricação.

Assim, não é possível obter o Certificado de Boas Práticas de Fabricação lavrado por essa i. Agência Reguladora, uma vez que para tanto é premente cumprir o item do checklist “Certificado de Boas Práticas de Fabricação vigente, emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o estabelecimento produtor”, documento esse que não é emitido pelo Governo chinês para fabricantes de substâncias químicas.

Importante ressaltar que esse insumo do fabricante Sun Pharmaceutical Industries Limited teve seu Certificate of Suitability (CEP) concedido pelo European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). O CEP se refere à mesma rota de síntese, processo e site de fabricação objeto desse pleito. Em tal documento, a empresa Binhai Golden Hilen Medicine Chemistry sequer é citada, pois a escolha do material de partida proposto inicialmente nesse processo, Cipro VII (7-chloro-1-(1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid), fora considerada adequada aos critérios do guia do ICH Q11 pelo EDQM, conforme pode ser constatado no Anexo 1. Esse dado corrobora com a informação de que a segurança e eficácia do insumo em questão estão sendo garantidos.

Diante dos fatos, empresa solicita, portanto, que seja considerado o material de partida proposto inicialmente nesse processo, o Cipro VII, uma vez que esse fora o material de

partida considerado pelo EDQM para concessão do Certificate of Suitability (CEP) do insumo, o qual é obtido com a mesma rota de síntese e processo e no mesmo site de fabricação do insumo objeto dessa petição. Dessa forma, todas as etapas de síntese estarão sendo realizadas em conformidade com as normas de BPF, de acordo com o certificado de BPF emitido por essa agência em 23 de julho de 2018 para o fabricante Sun Pharmaceutical Industries Limited. A justificativa da escolha do material de partida é apresentada no Anexo 2.

34. Para o caso em questão, antes de uma tomada de decisão, deve ser verificado se a dificuldade de apresentação do CBPF é procedente, para o fabricante chinês do material Q-acid, considerando-se as alegações da empresa de impossibilidade de obtenção do CBPF no país de origem pelo fato da empresa ser um fabricante de produtos químicos, para o qual não se emite tal certificação.
35. Deve ser debatida, também, a questão da classificação do material Q-acid (7-Chloro1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4 dihydro-4-oxo quinoline-3-carboxylic acid), se material de partida ou intermediário, tendo-se em vista as informações prestadas pela empresa no recurso.
36. Ainda, deve ser verificada a questão mencionada acerca da certificação do fabricante do insumo pelo *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM), com emissão do *Certificate of Suitability* (CEP) para o mesmo ativo aqui tratado. Não foi verificada qualquer discussão acerca de tal documentação, no sentido de se estabelecer se ela é passível de comprovar que o fabricante de IFA cumpre com as boas práticas de fabricação.
37. Tal alegação ser verificada uma vez que pode haver dificuldade semelhante para outras empresas.
38. Verifica-se que tais questões não foram abordadas nem pela área técnica, nem pela GGREC, devendo haver uma reanálise do processo para dirimir eventuais dúvidas elencadas pela recorrente.
39. Destaca-se que tratamos aqui de uma petição data de 2014 e que desde então o arcabouço regulatório sofreu alterações.
40. Portanto, tendo-se em vista (a) que o indeferimento foi embasado na ausência de CBPF do fabricante de do material de partida do IFA; (b) o relato da impossibilidade de se obter CBPF do fabricante do material de partida no país de origem; (c) a ausência de debate com a Recorrente quanto à classificação do material Q-acid, se intermediário ou material de partida e (d) que não há menção, pela área técnica e GGREC, se a documentação enviada pela recorrente é capaz de comprovar o atendimento às BPF no país de origem; entendendo que a petição deve ser reanalisada pela área técnica considerando-se a legislação vigente.
41. Caso seja necessário, a área técnica poderá exarar exigências para atualização do processo, uma vez que se trata de petição do ano de 2014.

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

42. Considerando os aspectos relatados, voto por CONHECER E DAR PROVIMENTO ao recurso, COM RETORNO DO PROCESSO À ÁREA TÉCNICA a fim de que seja reavaliado, seguindo-se o disposto no decorrer do presente voto.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 09/03/2022, às 16:28, 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 **1803868** e o código CRC **D0230A26**.

Referência: Processo nº 25351.900036/2022-50

SEI nº 1803868