

VOTO Nº 071/2021/SEI/DIRE1/ANVISA

ROP 016/2021, ITEM DE PAUTA 3.1.1.1

Processo Datavisa nº: 25351.637602/2009-03

Expediente nº: 0710848/12-6

Empresa: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Medicamento registrado há mais de 60 anos. Publicação da Resolução – RDC nº 134/2003 determinando adequações dos medicamentos já registrados. Renovação de Registro de 2008 indeferida. Alteração do arcabouço regulatório. Diretoria Colegiada, em instância recursal, retornou processo à análise. Novo indeferimento proferido pelo mesmo motivo anterior sem considerar alterações de legislação. Indefinição quanto à categoria do produto e documentação necessária à adequação.

Voto por CONHECER E DAR PROVIMENTO ao recurso, COM RETORNO DO PROCESSO À ÁREA TÉCNICA a fim de que seja reavaliado, considerando-se a toda a documentação atualizada presente no processo, seguindo-se o disposto no decorrer do presente voto. Necessidade de se decidir a categoria em que o medicamento será enquadrado para posterior definição da documentação necessária à sua adequação.

Relator: Antonio Barra Torres

RELATÓRIO

Do indeferimento da Renovação do Registro e Alteração de registro por supressão de um ou mais Princípios Ativos (P.A.) que resultem em associação inédita no país

1. Segue apresentação dos fatos decorridos com registro do produto desde o indeferimento da renovação de registro protocolada em 2008, para uma completa compreensão das particularidades do caso objeto do presente recurso.
2. Segundo a empresa, o produto Apracur teve sua aprovação inicial concedida através da Licença nº 2046/1959, a qual foi revalidada em 15/01/1973, estando no mercado há 61 (sessenta e um) anos.

3. Segundo a área técnica responsável pela análise do registro, o produto Apracur obteve registro como medicamento similar em 1989, com indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe, tendo como princípios ativos a associação do maleato de clorfenamina + dipirona sódica + ácido ascórbico. Destaca-se aqui que não há medicamento de referência aprovado para o Apracur.
4. Após pesquisa junto ao processo 25351.1375542008-78, disponível no sistema SIGAD, que contém documentação referente aos titulares anteriores do registro do Apracur, esta Relatoria encontrou dados referentes a um aditamento de modificação de fórmula datado de 23/03/1988 que faz referência ao processo 14.604/59. Ainda, no mesmo processo, encontrou-se Formulário de Petição com referência a um processo de nº 25001.014604/59, o que leva a crer que a informação da empresa de que o registro data de 1959 está correta, estando o medicamento, portanto, registrado há mais de 60 anos.
5. Em 26/09/2003 ocorreu a publicação da Resolução – RDC nº 134/2003, que dispôs sobre a adequação dos medicamentos já registrados nesta ilustre Agência.
6. Esta norma estabeleceu o marco regulatório para adequação dos medicamentos similares que já se encontravam no mercado conforme a seguir:

“Art. 3º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta resolução, os detentores de registro de medicamento similar cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, devem optar por uma das condições abaixo:

I - Manter seu enquadramento como Medicamento Similar, apresentando todas as provas e documentações condizentes com esta categoria, de acordo com esta legislação.

II - Alterar seu enquadramento para medicamentos fitoterápicos, biológicos, homeopáticos, medicamentos novos ou registro de medicamentos específicos, conforme o caso, apresentando todas as provas e documentação condizentes com estas categorias, de acordo com as disposições legais vigentes.”

*“Art. 12 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 15 de abril de 2004 que contenham em sua formulação os seguintes princípios ativos, associados em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, ou isolados: Gomenol; Eucaliptol para uso sistêmico; Salicilamida; Limão bravo; Cinarizina; Canfossulfonato de sódio, Alho; Supra-renal; **Vitamina C**; Cloreto de amônio; Creosoto de Faia; Hidróxido de alumínio; e que tenham indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe, devem:*

I - apresentar os estudos clínicos de eficácia da monodroga ou da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente, ou

II - alterar a fórmula suprimindo estes princípios ativos quando se tratar de associações ou

III - alterar a indicação terapêutica com comprovada eficácia por meio da apresentação de estudos clínicos de eficácia da monodroga ou da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente.

§ 1º Os produtos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados já que de acordo com o Relatório do "Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais" (vide portal da ANVISA), estes produtos expõem a população a riscos sanitários desnecessários.

§ 2º Caso a empresa opte por alterar sua fórmula, pode manter a marca, desde que submeta toda a documentação e provas segundo a legislação vigente para cada categoria.

§ 3º Caso a empresa opte por apresentar estudos clínicos de eficácia que nesta ocasião já estejam em fase de coleta de dados, apresentar comprovante do estágio do estudo e cronograma para seu encerramento. Este parágrafo também atende os casos de alterações de fórmula que redundem em novo medicamento no País.

§ 4º Apresentações injetáveis com indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe, devem apresentar justificativa de risco/benefício em comparação com apresentações orais já existentes no mercado.” (grifo nosso)

7. Devido à necessidade de tais adequações para o medicamento Apracur, a empresa peticionou concomitantemente à renovação de registro uma solicitação de Alteração de registro por supressão de um ou mais P.A. que resultem em associação inédita no país baseando-se no disposto no § 2º do Art. 11º da RDC 134, de 29 de maio de 2003.
8. O § 2º do Art. 11º da RDC 134, de 29 de maio de 2003, dispõe:

“Art 11 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, à base de associações entre quatro ou mais princípios ativos sintéticos e/ou semi-sintéticos em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, oral e/ou injetável que pretendam manter-se no mercado, devem apresentar os estudos clínicos de eficácia da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente, ou alterar a fórmula.

... § 2º Caso a empresa opte por alterar sua fórmula, pode manter o registro e a marca, desde que submeta toda a documentação e provas segundo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTO PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS.” (grifo nosso)

9. Ocorre que para adequar-se ao Art. 11 da RDC n.º 134/2003, o produto “Apracur” registrado nesta Anvisa deveria tratar-se de associação entre quatro ou mais princípios ativos sintéticos e/ou semissintéticos, conforme citado anteriormente, o que não é o caso em tela, conforme entendimento da área técnica.
10. A área técnica considerou, portanto, que o medicamento Apracur tratava-se de uma associação entre 3 princípios ativos, quais sejam, dipirona sódica + ácido ascórbico + maleato de clorfeniramina e deveria cumprir o disposto no inciso II do artigo 12 da Resolução RDC nº 134/2003, ou seja, a empresa deveria “suprimir” a substância ácido ascórbico (sem inclusão de um ou mais princípios ativos à formulação) e submeter toda a documentação e provas segundo a legislação vigente para a categoria “medicamento novo”, apresentando: biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado que a componha + ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, com prova de que combinações com as mesmas doses tenham efeitos aditivo ou sinérgico sem aumento de riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de princípios ativos, ou que a combinação com dose menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma combinação com doses conhecidas.
11. A área técnica verificou, em análise ao pedido de alteração de registro citado, que a fórmula enviada na presente petição apresentava inclusão de um princípio ativo, no caso a cafeína (além da supressão do ácido ascórbico), bem como aumentava as concentrações dos outros dois princípios ativos (maleato de clorfeniramina e dipirona sódica), originando outra formulação divergente da anteriormente registrada.
12. Sendo assim, a área técnica exarou exigência em 13/10/2008, informando a empresa

sobre os fatos relatados anteriormente e que a proposta de alteração não poderia ser aceita. Esclareceu ainda que, caso a empresa tivesse interesse em enviar outra proposta de adequação para a petição em questão, conforme estabelecido no inciso II do artigo 12 da Resolução-RDC nº 134/2003, poderia fazê-lo como cumprimento da exigência, desde que submetesse toda a documentação e provas segundo a legislação vigente para cada categoria, qual seja, Resolução-RDC nº 136, de 29 de maio de 2003 e Resolução RDC nº 210, de 02 de setembro de 2004. No entanto, esta Relatoria entende que não haveria impedimento para a empresa se enquadrar nas outras hipóteses previstas nos outros incisos do mesmo artigo 12 da Resolução-RDC nº 134/2003, as quais não foram apresentadas como opções à recorrente, de modo a se possibilitar a escolha da mais adequada ao caso.

13. Diante da opção dada na exigência, em seu cumprimento (Expediente n.º 129044/09-4), a empresa informou, segundo seu entendimento, ter atendido tanto ao disposto no Art. 3º, inciso II da RDC 134/2003, uma vez que alterou o enquadramento de produto similar para Registro de Nova Associação, bem como a Resolução – RDC n.º 136, de 29 de maio de 2003, a qual dispõe sobre o registro de medicamentos novos, visto ter apresentado estudo clínico comprovando eficácia e segurança da associação para a indicação preconizada.
14. Quanto à não apresentação da biodisponibilidade relativa, a empresa justificou estar dispensada desta apresentação em função do disposto no item 2.3 do “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência” estabelecido pela Resolução-RE nº 897/2003, o qual estabelece que os medicamentos isentos de prescrição médica (caso em que o medicamento Apracur se encaixa) que contenham o fármaco dipirona na forma farmacêutica sólida, estão dispensados da apresentação do estudo de bioequivalência caso o perfil de dissolução seja comparável ao do medicamento de referência.
15. A empresa informou que, não havendo medicamento referência, não houve como desenvolver teste de perfil de dissolução nem equivalência farmacêutica, ou seja, a empresa nem atende aos critérios estipulados pela Resolução – RDC n.º 136/2003 para o registro de medicamentos novos e tampouco atende ao disposto na Resolução RE nº 897/2003 citada pela mesma, segundo a área técnica. Ocorre ainda que o “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência” foi elaborado para os casos de registro de medicamentos genéricos (por isso então a possibilidade da não apresentação do estudo de bioequivalência para medicamentos isentos de prescrição médica - forma farmacêutica sólida a base de dipirona - nos casos em que o perfil de dissolução do produto seja comparável ao do medicamento de referência), o que não é o caso do produto Apracur. Registre-se aqui que até o presente momento não consta medicamento de referência para o Apracur, na lista disponível no site da Anvisa, sendo essa uma alegação recorrente da empresa.
16. A área técnica entendeu que vale, portanto, o disposto na legislação específica para o registro de medicamentos novos, ou seja, a Resolução - RDC n.º 136/2003. Isto porque se faz necessário a garantia de que a absorção e distribuição dos princípios ativos em associação não são afetadas, o que é averiguado através da biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado. Aqui, mais uma vez, a área técnica desconsiderou as outras hipóteses previstas na Resolução - RDC nº 134/2003, como por exemplo o disposto no Inciso I, do art. 12, que dá a opção da empresa apresentar os estudos clínicos de eficácia da monodroga ou da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente. Desconsiderou, também, a opção que a empresa teria de manter seu enquadramento como medicamento similar prevista no Inciso I, do art. 3º da mesma

Resolução, o que demandaria a escolha, pela Agência, de um medicamento de referência. São várias hipóteses que não foram adequadamente discutidas de modo que o debate acerca do correto enquadramento do produto não foi esgotado.

17. Também no cumprimento de exigência a empresa alega que o § 5º do Art. 11º da RDC 134, de 29 de maio de 2003 determina que “quando a associação pleiteada para registro for de até 4 princípios ativos, sendo um deles a cafeína, a empresa fica isenta da apresentação de estudos clínicos de eficácia da associação ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isoladamente”, porém mesmo assim, a empresa realizou estudo de eficácia e segurança para a associação pleiteada por achar que o mesmo seria fundamental tanto para empresa quanto para apreciação do órgão sanitário para uma análise mais adequada.
18. A área técnica, mais uma vez, destacou que o produto Apracur não se enquadra no caso preconizado pelo Art. 11º da RDC 134, de 29 de maio de 2003, uma vez que o mesmo trata-se de uma associação entre 3 princípios ativos, (dipirona sódica + ácido ascórbico + maleato de clorfeniramina) e não uma associação entre quatro ou mais princípios ativos sintéticos e/ou semi-sintéticos, descrito em tal artigo. Ainda, caso se enquadrasse como tal, errônea também é a interpretação feita pela empresa para o § 5º do Art. 11º da RDC 134, de 29 de maio de 2003, uma vez que tal parágrafo apenas relata que, os casos onde a associação seja de 4 princípios ativos sendo um deles a cafeína, tal associação não se enquadraria no *caput* do art. 11, ou seja, tal associação (3 princípios + cafeína) não teriam que apresentar “estudos clínicos de eficácia da associação, publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado”, visto que a “legislação para medicamentos novos admite no máximo até três princípios ativos na mesma formulação ou quatro se um deles for de cafeína”.
19. Destacou o fato de que ao aumentar as concentrações das substâncias maleato de clorfeniramina (1,0 MG para 2,0 MG) e dipirona sódica (100,0 MG para 500,0 MG) e acrescentar a cafeína (15,0 MG), a formulação do produto Apracur ficou “similar” a outro antigripal de titularidade da mesma empresa, quer seja, o produto “Benegrip”, registrado nesta Anvisa em 2005 e que faz parte da lista de medicamentos de referência.
20. A área técnica considerou que a diferença entre os produtos Apracur e o Benegrip, na nova formulação proposta, decorre apenas na concentração de cafeína, que para o segundo vem a ser 30,0 MG, bem como no fato do produto Apracur tratar-se de uma associação em dose fixa, quando o produto Benegrip trata-se de uma associação sob forma de “kit” – duas apresentações para em uma mesma embalagem para uso concomitante. Ainda, a empresa também procedeu a uma alteração de todos os excipientes da formulação inicialmente registrada, sendo estes “novos excipientes” exatamente os mesmos utilizados no produto Benegrip. Ou seja, a empresa alterou totalmente a formulação do produto Apracur de forma a transformá-lo praticamente na mesma formulação de outro medicamento seu, o medicamento Benegrip e tal alteração gerou um produto que não se enquadra como “nova associação”.
21. Essa Relatoria ressalta que, conforme estabelecido nos incisos I e III do artigo 12 da Resolução RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, a empresa ainda teria outras opções de adequação, que não a adequação da fórmula, conforme já citado.
22. Segundo a área técnica a empresa optou pela supressão da substância vitamina C e, de forma incorreta, procedeu a outras alterações não estipuladas pela legislação sanitária.
23. O estudo clínico apresentado pela empresa teve como objetivo primário avaliar a eficácia do uso de APRACUR comparado ao NALDECON e a eficácia do uso do BENEGRIP comparado ao NALDECON no tratamento sintomático de gripes e resfriados. Para comprovar a eficácia dos medicamentos do estudo foi utilizado um desenho de estudo com a hipótese de equivalência entre os medicamentos teste (APRACUR e BENEGRIP) e o

medicamento controle (NALDECON). O objetivo secundário foi avaliar a tolerabilidade do uso de APRACUR comparado ao NALDECON e a tolerabilidade do uso do BENEGRIP comparado ao NALDECON no tratamento sintomático de gripes e resfriados, através de uma hipótese estatística de equivalência entre os medicamentos teste e o medicamento controle.

24. Ainda, para efeito de adequação dos produtos Apracur e Benegrip à Resolução - RDC nº. 134/2003, o estudo foi incorretamente idealizado, visto que, uma vez que só restaria para a empresa a opção do enquadramento de tais produtos como medicamentos novos e de forma a atender a RDC nº. 136/2003, que norteia o registro dos mesmos, tal estudo deveria ter sido realizado com a formulação correta do Apracur, ou seja, com a formulação suprimida da Vitamina C, apenas com os princípios ativos maleato de clorfeniramina 1 MG + dipirona sódica 100 MG.
25. Porém o estudo apresentado foi realizado com a formulação maleato de clorfeniramina 2 MG + dipirona sódica 500 MG + cafeína 15MG. Mas, no caso de o estudo vir a ser realizado com a formulação do produto Apracur resultante da adequação - maleato de clorfeniramina 1 MG + dipirona sódica 100 MG – não haveria justificativa para racionalidade desse registro como anti-gripal dado à indicação e concentração necessária dos princípios ativos para tal. Portanto, apenas o produto Benegrip poderia ter seu registro mantido.
26. A empresa informou que, caso esta Anvisa entendesse que a continuidade da análise da petição com a documentação apresentada pela empresa não atendesse às disposições legais vigentes e que a melhor opção seja a supressão apenas da vitamina C, a mesma estaria apta a apresentar cronograma de adequação.
27. A área técnica entendeu que a empresa não apenas não adequou corretamente a formulação do produto, como também não apresentou as provas fundamentais para manutenção do registro de seu produto como medicamento novo, ou seja, não apresentou a biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado, bem como adequados ensaios clínicos controlados que sustentem a indicação terapêutica pleiteada.
28. A área técnica considerou que a legislação de adequação, Resolução - RDC nº. 134/2003, estipulou prazo (5 anos) mais que suficiente para que a empresa se regularizasse, e que o § 1º do Art. 12º da RDC 134, de 29 de maio de 2003 seria bem claro ao dispor:

“Art. 12º...

§ 1º Os produtos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados já que de acordo com o Relatório do "Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais", estes produtos expõem a população a riscos sanitários desnecessários.”

29. Entendeu, portanto, que a empresa não cumpriu com o disposto na legislação de adequação Resolução - RDC 134, de 29 de maio de 2003 em seu Art. 3º, inciso II e Art. 12º, e com o disposto na legislação que rege o registro de medicamentos novos - letra e do item 2 do inciso II da Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, alterada pela Resolução RDC nº 210, de 02 de setembro de 2004 - não adequando corretamente a formulação do seu produto de forma que pudesse enquadrá-lo como medicamento novo e não apresentando toda a documentação e provas necessárias para tal qual sejam, biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado que a componha + adequados ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, com prova de que combinações com as mesmas doses tenham efeitos aditivo ou sinérgico sem aumento de riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de princípios ativos, ou que a combinação com dose menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo motivo pelo qual entendeu pelo indeferimento do da renovação de registro e da

alteração de registro por supressão de um ou mais P.A. que resultem em associação inédita no país.

Do julgamento do 1º recurso administrativo pela COREC

30. Após o indeferimento da petição de Renovação de Registro do Medicamento Apracur (maleato de clorfeniramina + dipirona sódica + ácido ascórbico), que foi protocolada por essa empresa sob nº de expediente 760718/08-1, de 15/08/2008, tendo ocorrido sua publicação no DOU de 03/08/2009 pela RE nº 3.198, de 31/07/2009, foi interposto recurso contra o indeferimento e, em sua análise, a COREC destacou que no dia 03/11/2010 foi publicada em DOU a Instrução Normativa (IN) nº 10, de 29 de outubro de 2010, com o seguinte texto:

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto Nº- 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto nos parágrafos 1º e 3º do art. 54 e no inciso II do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria Nº- 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 22 de outubro de 2010, resolve:

Art. 1º Os medicamentos que possuem registro no órgão sanitário brasileiro durante período igual ou superior a quinze anos com a mesma concentração de princípios ativos, forma farmacêutica e indicações terapêuticas, e seja enquadrado atualmente como medicamento isento de prescrição médica, terão sua renovação do registro mediante a análise pela Anvisa da seguinte documentação:

I - formulário de petição devidamente preenchido;

II - via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

III - comprovação da comercialização do produto, por forma farmacêutica e concentração, a partir da data da renovação mais recente, conforme regulamento específico;

IV - layout de bula, rótulo e embalagem que acompanha o produto, conforme regulamento específico;

V - resultados do estudo de estabilidade de acompanhamento, conforme regulamento específico;

VI - documento de descrição do sistema de farmacovigilância (DDSF) e relatório periódico de farmacovigilância (RPF) para o medicamento, conforme regulamento específico;

Parágrafo único. Excetua-se do disposto no caput deste art. as alterações decorrentes de solicitação da Anvisa para adequação da formulação do produto.

Art. 2º A Anvisa publicará em seu sítio eletrônico na internet a lista dos medicamentos sujeitos ao disposto no caput do art. 1º.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

31. A COREC destacou que o indeferimento da petição foi anterior a publicação da citada Instrução Normativa. A IN nº 10 traz novo tratamento para as renovações de registro de medicamentos isentos de prescrição, concedidos a 15 (quinze anos) ou mais anos, caso do medicamento em questão.
32. Assim, a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos - COREC, entendeu que não poderia realizar a análise sob a ótica da nova legislação, para não haver o risco de supressão de instância, no entanto, também não pôde ignorar a nova publicação.
33. Nestes termos, considerando a publicação da norma, que mudava o marco regulatório do presente produto, entendeu, em seu Parecer nº 002/2011, datado de 11/01/2011, ser razoável que a petição retornasse à área técnica para ser analisada sob a luz da IN nº 10, publicada em 29 de outubro de 2010, o que foi acatado, por unanimidade, pela Diretoria Colegiada da Anvisa, conforme Aresto nº 27, de 16 de fevereiro de 2011, publicado em DOU nº 35, Seção 1, de 18/02/2011.

Do novo indeferimento

34. Após o retorno da petição à área técnica, ela foi novamente indeferida. Inicialmente a área técnica repetiu o entendimento do primeiro indeferimento no que diz respeito à adequação do produto e estudos clínicos apresentados, motivo pelo qual não transcreveremos novamente tal argumentação. A complementação da argumentação apresentada pela área técnica segue transcrita conforme a seguir:

(...)

Ainda, para efeito de adequação dos produtos Apracur e Benegrip à Resolução - RDC nº. 134/2003, o estudo foi incorretamente idealizado, visto que, uma vez que só restaria para a empresa a opção do enquadramento de tais produtos como medicamentos novos, e de forma a atender a RDC nº. 136/2003 que norteia o registro dos mesmos, tal estudo deveria ter sido realizado com a formulação correta do Apracur, ou seja, com a formulação suprimida da Vitamina C, apenas com os princípios ativos maleato de clorfeniramina 1 MG + dipirona sódica 100 MG. Porém o estudo apresentado foi realizado com a formulação maleato de clorfeniramina 2 MG + dipirona sódica 500 MG + cafeína 15MG. Mais, no caso do estudo vir a ser realizado com a formulação do produto Apracur resultante da adequação - maleato de clorfeniramina 1 MG + dipirona sódica 100 MG – não haveria justificativa para racionalidade desse registro no tratamento sintomático de gripes e resfriados dada a concentração necessária dos princípios ativos para tal, vez que a concentração de dipirona e de maleato de clorfeniramina no referido produto configura uma sub-dose, conforme descrição abaixo.

Independentemente do tipo de dor a ser tratada, ressalte-se que a analgesia da dipirona é dose-dependente, ou seja, a maior eficácia analgésica é auferida com o emprego de maiores doses, em geral da ordem de 25-30 mg/kg.

A dose oral efetiva de dipirona para efeito antipirético em várias condições, inclusive na febre tifóide, varia entre 500 mg a 1 G, conforme dados constantes em: DRUGDEX® System [Base de Dados da Internet]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Atualizado Periodicamente. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (Acesso: 12/03/2011)

Ainda, o Maleato de Clorfeniramina é comumente utilizado nas preparações farmacêuticas para o tratamento sintomático da tosse e do resfriado comum (anti-histamínicos), sendo administrado em doses orais de 4 mg a cada 4 a 6 horas até um máximo de 24 mg por dia, de acordo com dados constantes em: DRUGDEX® System [Base de Dados da Internet]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Atualizado Periodicamente. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (Acesso: 12/03/2011).

A mesma base de dados descreve a seguinte posologia e usos do Maleato de Clorfeniramina em crianças: administração por via oral para o alívio sintomático das condições alérgicas como rinite e urticária.

- *crianças de 1 a 2 anos - 1 mg duas vezes ao dia;*
- *crianças com idade entre 2 a 6 anos - 1 mg a cada 4 a 6 horas;*
- *crianças com idade entre 6 a 12 anos - 2 mg a cada 4 a 6 horas;*

Também, foi constatado na bula do produto apresentada pela empresa, bem como na rotulagem primária as seguintes indicações: Indicado no tratamento sintomático da gripe e do resfriado dores de cabeça, febre, neuralgias, mialgias e dores reumáticas e distúrbios do estado geral decorrentes de alterações climáticas e de abuso de álcool ou nicotina. Condições que se beneficiam com o uso de analgésicos, antipiréticos, como afecções catarrais das vias aéreas superiores.

Ocorre que em nenhum momento a empresa apresentou qualquer estudo que comprovasse a segurança e eficácia de todas essas indicações, afora o estudo incorretamente delineado para o tratamento sintomático da gripe e do resfriado. Também não foram apresentados dados científicos publicados em revistas indexadas que justifiquem tecnicamente a racionalidade da associação, e nem que comprovassem a eficácia e a segurança de Apracur para as indicações descritas.

A empresa informou à época que, caso esta Anvisa entendesse que a continuidade da

análise da petição com a documentação apresentada pela empresa não atendia as disposições legais vigentes, e que a melhor opção seria a supressão apenas da vitamina C, a mesma estaria apta a apresentar um cronograma de adequação. Ocorre que, a empresa não apenas não adequou corretamente a formulação do produto, como também não apresentou as provas fundamentais para manutenção do registro de seu produto como medicamento novo, ou seja, não apresentou a biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado, bem como adequados ensaios clínicos controlados que sustentassem a indicação terapêutica pleiteada. Também se levou em conta que a legislação de adequação, Resolução - RDC nº. 134/2003, estipulou prazo (5 anos) mais que suficiente para que a empresa se regularizasse.

Mais ainda, se aceitássemos tal proposta, esta Agência não estaria cumprindo os princípios da legalidade, impessoalidade e moralidade estabelecidos pelo Art. 37 da Constituição Federal e que regem a administração pública brasileira, uma vez que não estaria fazendo o que está expressamente autorizado em lei e nas demais normas e beneficiaria um ente em detrimento de outros que cumprem com as disposições sanitárias vigentes.

Face ao exposto, foi do entendimento da Anvisa que a empresa não cumpriu com o disposto na legislação de adequação Resolução - RDC 134, de 29 de maio de 2003 em seu Art. 3º, inciso II e Art. 12º, e com o disposto na legislação que rege o registro de medicamentos novos - letra e do item 2 do inciso II da Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003 alterada pela Resolução RDC nº 210, de 02 de setembro de 2004 - não adequando corretamente a formulação do seu produto de forma que pudesse enquadrá-lo como medicamento novo, e não apresentando toda a documentação e provas necessárias para tal, qual sejam, biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado que a componha + adequados ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, com prova de que combinações com as mesmas doses tenham efeitos aditivo ou sinérgico sem aumento de riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de princípios ativos, ou que a combinação com dose menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo motivo pelo qual indeferimos o pleito em questão, com a publicação da decisão pela Resolução – RE Nº 3198, de 31/07/2009, publicada em D.O.U de 3/8/2009.

Na fase de recurso, a empresa Hypermarchas S/A, protocolou o expediente nº 636326/10-1, de 25/11/2010 como aditamento ao Recurso Administrativo, informando a desistência do Recurso Administrativo expediente nº 603838/09-7, referente à Alteração de Registro por Supressão de Princípio Ativo, apresentando adicionalmente declaração de que o medicamento Apracur cumpre com os requisitos dispostos na Instrução Normativa (IN) nº 10, de 29 de outubro de 2010, pelo fato de:

- *Possuir, desde 1990, ou seja, há 20 anos, a mesma concentração de princípios ativos, forma farmacêutica e indicações terapêuticas;*
- *Ser enquadrado como medicamento de venda isenta de prescrição.*

Assim, a empresa apresenta em complementação ao processo os documentos relacionados na IN nº 10/2010, de forma a ratificar o enquadramento do seu produto nessa categoria de medicamentos, considerando por assim estar cumprindo com o disposto na legislação sanitária vigente, aguardando, por conseguinte, o parecer favorável desta Agência ao pleito em questão, com anulação da decisão recorrida e manutenção do registro do medicamento Apracur.

Os documentos descritos na IN nº 10/2010 foram apresentados e os mesmos foram analisados pela área técnica chegando-se a seguinte conclusão:

- *Nos estudos de estabilidade não foram informados os métodos analíticos utilizados para a determinação dos teores dos princípios ativos, nem os resultados dos testes de quantificação de produtos de degradação e o método analítico correspondente contrariando o item 2.9 do Guia para realização de estudos de estabilidade, Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Os dados do estudo de estabilidade de longa duração foram apresentados somente até o tempo de 18 meses, porém o prazo de validade do produto é de 24 meses. Não foram apresentadas justificativas técnicas quanto à ausência destes dados. Ressalta-se o fato de que a data do início dos referidos estudos é posterior à data da*

Renovação do registro do produto, ou seja, os estudos foram iniciados (data de início do estudo: 03/2009) após a data da primeira exigência feita à empresa por esta Gerência e após a Data de Validade do Registro do produto (02/2009).

- *A documentação de descrição do sistema de farmacovigilância (DDSF) foi apresentada, sendo esta a primeira versão do documento, datada de 30/09/2010, portanto com menos de um ano de vigência.*
- *Foi apresentado um relatório suplementar de farmacovigilância (RPF) que compreende o período de maio de 2008 a outubro de 2010, não havendo qualquer referência aos dados de segurança e farmacovigilância dos anos anteriores. Neste relatório há o relato de três eventos adversos, sendo duas suspeitas de ineficácia terapêutica e uma reação adversa esperada, notificados para a empresa detentora do registro. Cabe ressaltar que em relação a este documento não foi apresentada qualquer descrição da metodologia de monitoramento, coleta e investigação das notificações.*
- *A bula apresentada pela empresa não segue os critérios estabelecidos pela Resolução -RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009, não apresentando a forma e o conteúdo estabelecidos pela referida resolução. Outro sim, a bula apresentada possui a forma e conteúdo de antiga legislação sobre bulas, a Portaria SVS/MS nº. 110, de 10 de março de 1997, a qual foi revogada pela Resolução - RDC Nº 47/2009, estando pois em desacordo com a legislação sanitária vigente e pertinente.*

II- CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Concluímos que a documentação não cumpre integralmente com os requisitos da Instrução Normativa nº 10, de 29 de outubro de 2010, devido à apresentação de dados incompletos dos estudos de estabilidade. Cabendo ressaltar que as exigências de adequação de dados de estabilidade estão vigentes desde 2005 (RE Nº 01/2005) e foram apresentados dados referentes há apenas 18 meses não cobrindo o período de validade do produto de 24 meses.

Ainda em relação à IN 10/10, a DDSF (Documentação de Descrição do Sistema de Farmacovigilância) apresentado com código DDSF Edição 01 de 30/09/2010, demonstra que o mesmo está na primeira versão e que portanto não possui nem dois meses completos de vigência não sendo possível correlacionar o sistema de farmacovigilância descrito com os dados de Farmacovigilância apresentado, uma vez que o relatório de farmacovigilância apresentado cobre o período de 2008 a 2010. Em relação ao relatório de farmacovigilância apresentado ainda é importante destacar que o período de 2,5 anos de acompanhamento relatado não cobre nem a quarta parte (1/4) do período de 15 anos de comercialização citado para o produto para enquadramento na IN 10/10 e cobre menos de 12% do período de vigência de registro e comercialização do produto, de aproximadamente 22 anos. Outra questão limitante consiste no fato de que no relatório de farmacovigilância apresentado cobrindo apenas o período de 2008 a 2010 não há descrição da metodologia de monitoramento, coleta e investigação das notificações, não sendo possível verificar questões como possibilidade de sub notificações e falhas de investigação.

Portanto o DDSF e o RPF são insuficientes em relação ao tempo de cobertura e qualidade dos dados apresentados para permitir qualquer conclusão sobre a segurança do produto.

Conclui-se pelas considerações acima que o conjunto de documentos apresentado para a renovação do registro do medicamento APRACUR não cumpre integralmente a IN 10/10, além de ir de encontro ao Art. 3º, inciso II e Art. 12º § 2 da Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, bem como com o disposto na legislação que rege o registro de medicamentos novos - letra e do item 2 do inciso II da Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003 alterada pela Resolução RDC nº 210, de 02 de setembro de 2004.

Mesmo não havendo qualquer exigência para apresentação de dados de eficácia na IN 10/10 julgamos importantes as seguintes considerações abaixo em relação às indicações atualmente pretendidas para o produto, sendo cefaléia e alergias:

Informamos que não foram encontradas evidências científicas na literatura médica consultada (por meio de pesquisa bibliográfica nas bases PubMed, Bireme, além de Micromedex) que suportem que a dipirona sódica na concentração de 100 mg e o maleato

de clorfeniramina na concentração de 1mg apresenta eficácia e segurança no tratamento sintomático da gripe e resfriado, vez que as concentrações de ambos princípios ativos presentes no medicamento em tela configuram uma sub-dose. O mesmo ocorrendo para as demais indicações presentes na bula apresentada pela empresa, a saber: dores de cabeça, febre, neuralgias, mialgias e dores reumáticas e distúrbios do estado geral decorrentes de alterações climáticas e de abuso de álcool ou nicotina. Condições que se beneficiam com o uso de analgésicos, antipiréticos, como afecções catarrais das vias aéreas superiores.

Não foi apresentado qualquer dados de eficácia, ou seja, nenhum estudo clínico ou literatura científica indexada pela empresa que justifique a permanência do medicamento Apracur no mercado.

Está disposto no *Parágrafo Único do Artigo 1º da Instrução Normativa (IN) nº 10, de 29 de outubro de 2010*, que aqueles medicamentos que necessitaram de alguma alteração para adequação de sua formulação, caso em que se enquadra o produto Apracur, não se enquadram nos preceitos dispostos no caput do referido Artigo, conforme transcrito abaixo, in verbis:

“Art. 1º ...

Parágrafo único. Excetuam-se do disposto no caput deste art. as alterações decorrentes de solicitação da Anvisa para adequação da formulação do produto.” (grifo nosso).

Dessa forma, fica claro que o medicamento Apracur não pode receber o tratamento preconizado pela Instrução Normativa (IN) nº 10, de 29 de outubro de 2010, uma vez que este se trata de produto resultante de uma adequação de formulação, uma vez que possuía em sua formulação a substância Vitamina C, a qual após realização do Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais realizado em Brasília em 24-25 de outubro de 2001 deveria ser retirada das fórmulas dos medicamentos para o tratamento sintomático da gripe, conforme Resolução - RDC n.º 40, de 26 de fevereiro de 2003, publicada em D.O.U de 27/02/2003. Também, o produto inicialmente registrado como medicamento Similar, sem comprovar eficácia e segurança, e, portanto, trata-se de medicamento enquadrado na categoria dos medicamentos a serem adequados, conforme Resolução - RDC N.º 134, de 29 de maio de 2003.

Há que se ressaltar que a Resolução - RDC N.º 134, de 29 de maio de 2003, a qual Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados, caso em que se enquadra o produto Apracur, inicialmente registrado como medicamento Similar, dispõe em seu Artigo 3º, conforme transcrito abaixo, in verbis:

“Art. 3º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta resolução, os detentores de registro de medicamento similar cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, devem optar por uma das condições abaixo:

I - Manter seu enquadramento como Medicamento Similar, apresentando todas as provas e documentações condizentes com esta categoria, de acordo com esta legislação.

II - Alterar seu enquadramento para medicamentos fitoterápicos, biológicos, homeopáticos, medicamentos novos ou registro de medicamentos específicos, conforme o caso, apresentando todas as provas e documentação condizentes com estas categorias, de acordo com as disposições legais vigentes.” (grifo nosso).

A mesma RDC N.º 134/2003 estabelece em seu artigo 12 inciso II, conforme transcrito abaixo, in verbis:

“ Art. 12 Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos cujo vencimento dá-se após 15 de abril de 2004 que contenham em sua formulação os seguintes princípios ativos, associados em doses fixas em uma mesma formulação ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, ou isolados: Gomenol; Eucaliptol; Salicilamida; Limão bravo; Cinarizina; Canfossulfonato de sódio, Alho; Supra-renal; Vitamina C; Cloreto de amônio; Guaifenesina; Creosoto de Faia; Hidróxido de alumínio; e que tenham indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe, devem:

I - apresentar os estudos clínicos de eficácia da monodroga ou da associação, publicados

em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts), ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado desde que se apresente justificativa técnica de que a associação é racional, ou seja, de que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos ou sinérgicos sem apresentar maior risco ao paciente, ou

II - alterar a fórmula suprimindo estes princípios ativos quando se tratar de associações ou

III - alterar a indicação terapêutica com comprovada eficácia.

§ 1º Os produtos que não atenderem ao caput deste artigo não terão seus registros renovados já que de acordo com o Relatório do "Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais", estes produtos expõem a população a riscos sanitários desnecessários.

§ 2º Caso a empresa opte por alterar sua fórmula ou indicação terapêutica, pode manter o registro e a marca, desde que submeta toda a documentação e provas segundo a legislação vigente." (grifo nosso).

§ 3º Apresentações injetáveis com indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe, devem apresentar justificativa de risco/benefício em comparação com apresentações orais já existentes no mercado.

Ainda, está estabelecido no Art. 16, incisos II e III da Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, a qual dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, conforme transcrito abaixo, in verbis:

"Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (Redação dada pela Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003)

I - que o produto obedeça ao disposto no Art. 5º, e seus parágrafos; (Redação dada pela Lei nº 6.480, de 1º de dezembro de 1977)

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; (grifo nosso).

III - tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários; (grifo nosso). ..."

Insta esclarecer que a Instrução Normativa (IN) nº 10, de 29 de outubro de 2010 não revogou a Resolução - RDC N.º 134, de 29 de maio de 2003, e, portanto, a mesma continua vigente.

Assim, não cabendo a análise da Renovação de Registro do medicamento Apracur à "luz da Instrução Normativa (IN) nº 10/2003 uma vez que o produto não cumpre com os preceitos dispostos nesta, a empresa deveria então cumprir com o disposto na Resolução - RDC N.º 134, de 29 de maio de 2003, alterando sua formulação pela supressão do princípio ativo – Ácido Ascórbico e submetendo toda a documentação e provas segundo a legislação vigente - no caso em tela, a Resolução - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre o registro de medicamentos novos, o que a empresa não fez.

Ainda é necessário ressaltar a existência de hierarquia legal. É sabido que as leis obedecem a uma hierarquia, de modo que a inferior não pode contrariar a superior sob pena de inválida e inexecutável. Essa hierarquia, da maior para a menor é assim representada: 1) Constituição; 2) Emenda à Constituição 3) Leis Complementares; 4) Leis Ordinárias (ou Códigos, ou Consolidação); 5) Lei Delegada; 6) Medidas Provisórias e Decretos-Leis; 7) Resoluções; 8) Instrução Normativa; 9) Instrução Administrativa; 10) Ato Normativo; 11) Ato Administrativo; 12) Portarias e 13) Aviso.

As resoluções também estão presentes como normas em outros poderes que não o Legislativo, e geralmente são atos de natureza administrativa expedidos por autoridade ou órgão colegiado, de qualquer dos três poderes, e que devem obediência aos atos hierarquicamente superiores segundo a hierarquia da estrutura administrativa da unidade governamental. A hierarquia dos Atos e Portarias, como das Resoluções e Instruções

Normativas existem nas várias esferas de poder, tanto nas Casas Legislativas como nos Ministérios.

As Resoluções, Atos, instruções normativas, instruções administrativas, atos e portarias, existem para permitir a execução das leis. São sempre o detalhamento de como executar, cobrar, dispensar serviços, verificar aplicação legal ou execução de obrigações paralelas das várias áreas Ministeriais, Departamentais ou setoriais, como de órgãos autárquicos a exemplo desta Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.

Fato é que, que todos sem exceção, Resoluções, Atos, instruções normativas, instruções administrativas, atos e portarias, nunca podem modificar a lei, aumentar-lhe ou diminuir-lhe a aplicação.

Dessa forma, claro está que a Instrução Normativa (IN) nº 10, de 29 de outubro de 2010 não pode contrariar o que está disposto nas Resoluções - RDC N.º 134, de 29 de maio de 2003 e RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, tampouco o que está disposto na Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, sob risco de inconstitucionalidade reflexa ou indireta.

Diante dos estudos apresentados pela empresa os dados são insuficientes para suportar a eficácia e a segurança e permitir qualquer conclusão positiva em relação ao balanço do risco benefício no uso do medicamento APRACUR. Mesmo que os dados limitados de farmacovigilância conforme já descrito e o tempo mercado do produto sejam, no limite, considerados como indicativo de segurança do produto APRACUR, não há qualquer evidência cientificamente sustentada de que o uso do produto APRACUR tenha qualquer benefício no tratamento sintomático da gripe e resfriado ou de qualquer outras das indicações já pretendidas para o medicamento.

Ressaltamos que este Parecer foi analisado e concluído em 18/03/2011, porém, em função de divergências administrativas quanto à competência para criação de nova Petição de Renovação de Registro na árvore do processo 25351.137554/2008-78 após publicação do Aresto nº 27, de 16 de fevereiro de 2011 (de acordo com a deliberação aprovada pela Diretoria Colegiada desta Agência, a qual determinou que a petição retornasse a área técnica para ser analisada sob a luz da IN nº 10), apenas agora foi possível dar continuidade ao assunto.

Face ao exposto, a Gerência de Segurança e se manifesta contrária a renovação do registro do mesmo, sendo favorável ao indeferimento do pleito em questão.

Alegações da empresa

35. A empresa entendeu que à época da publicação da Resolução - RDC nº 134/2003, o medicamento Apracur apresentava vencimento em 02/2004, estando, portanto, isento de realizar a adequação na primeira renovação após a publicação da RDC 134/2003, ou seja, a renovação a ser submetida em 2008. A obrigatoriedade de adequação ocorreria somente na renovação a ser submetida em 2013.
36. Em 01/08/2008, antes do prazo previsto na Resolução - RDC 134/2003, foi protocolada a petição de “*Alteração de registro por supressão de um ou mais princípios ativos*”, sob Expediente nº 720232/08-6, visando adequação do produto ao disposto nesta resolução, conforme determinação desta ANVISA, bem como à RDC 77/2003, que dispõe sobre exigências para renovação do registro de medicamentos para o tratamento sintomático da gripe. Nesta data foi proposta a exclusão do princípio ativo ácido ascórbico (vitamina C), bem como alteração das concentrações dos demais ativos e inclusão da cafeína.
37. Em 15/08/2008 foi protocolada a Renovação de Registro de Nova Associação, sob o Expediente nº 760718/08-1, em adequação ao disposto no Art. 3º, da RDC 134/2003. Nesta petição foi informado que, para que esta adequação fosse possível, foi protocolada concomitantemente a “*Alteração de registro por supressão de ativo*”.
38. Em 05/11/2008 a empresa recebeu as exigências referentes às petições de “*Alteração de registro por Supressão de ativo*” e “*Renovação de Registro (2008)*”, respectivamente, com mesmo teor. Nestas exigências foi questionado a respeito do enquadramento da formulação proposta.
39. Em 02/02/2009, sob o Expediente nº 129044/09-4, a empresa protocolou o cumprimento de exigência, apresentando justificativa e informando que apenas atendeu às legislações

- vigentes, alterando o enquadramento do produto de “Similar” para “Nova associação”.
40. Neste cumprimento, a empresa ressaltou que, caso a ANVISA entendesse que a documentação apresentada não atendia à legislação vigente e caso a melhor opção fosse a supressão de ativo, a empresa o faria. A empresa também insistiu na realização de audiência com a GPBEN/GGMED para discutir o melhor procedimento para o cumprimento correto da petição e adequação às novas normas regulatórias.
 41. A empresa esteve reunida com a GPBEN/GGMED em 04/02/2009 onde foi informado que o processo seria analisado na petição de renovação de registro, de acordo com a RDC nº 136/2003 e que não seria necessário protocolar novo processo de registro.
 42. Em 18/06/2009 a empresa realizou reunião com a GESEF/COPEM, na qual foi informado que a ANVISA iria definir se o produto era similar ou uma nova concentração no País e iria encaminhar à empresa, via e-mail, uma decisão gerencial quanto ao produto Apracur. A empresa foi orientada a cobrar a resposta em uma semana, por meio de aditamento ao processo.
 43. A empresa assim o fez e, em 23/06/2009, através do protocolo de Aditamento, expediente nº 471126/09-2, solicitou posicionamento da GESEF/COPEM quanto ao enquadramento do produto Apracur, conforme definido em reunião.
 44. No entanto, em 30/07/2009, antes de receber as respostas aos seus questionamentos, a empresa foi surpreendida com o indeferimento das petições de “Alteração de registro por Supressão de Princípio Ativo” e de “Renovação de Registro”, através dos Ofícios nº 126 e 127, respectivamente.
 45. Como motivação para o indeferimento das petições, foi informado o não cumprimento dos artigos 3º e 12 da RDC 134/2003 e da RDC 136/2003, pois, segundo entendeu a área técnica, a empresa não adequou corretamente a formulação do produto para enquadrá-lo como medicamento novo, devido às demais alterações realizadas além da supressão da vitamina C, bem como por não ter apresentado a documentação e provas necessárias para tal (biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado e adequados ensaios clínicos para cada indicação terapêutica).
 46. O indeferimento das petições de “Alteração de Registro por Supressão de Princípio Ativo” e “Renovação de Registro” foi publicado no DOU de 03/08/2009, através da Resolução-RE nº 3.198/2009.
 47. Em 07/08/2009, a empresa protocolou recurso administrativo referente aos indeferimentos da “Alteração de Registro por Supressão de Princípio Ativo” (Expediente nº 596424/09-5) e da “Renovação de Registro” (Expediente nº 603838/09-7).
 48. No recurso, a empresa esclareceu que em reunião com os técnicos da GESEF/COPEM realizada em 18/06/2009, ficou estabelecido que a referida Gerência encaminharia a definição sobre a categoria do produto (similar ou nova concentração no país), porém a GESEF/COPEM não informou em qual categoria o medicamento se enquadrava, para que a empresa enviasse a documentação correta e que, inclusive, tal posicionamento foi cobrado via Aditamento (Expediente nº 471126/09-2).
 49. Em 15/10/2009 foi publicado no DOU o Despacho nº 162, concedendo efeito suspensivo ao recurso.
 50. Em 03/11/2010 ocorreu a publicação da Instrução Normativa nº 10, que dispõe sobre a renovação simplificada de registro de medicamentos.
 51. Diante da publicação desta norma, em 25/11/2010 a empresa submeteu “Aditamento ao Recurso Administrativo”, sob Expediente nº 636326/10-1, no qual foi informada a desistência do recurso interposto para a “Alteração de Registro por Supressão de Princípio Ativo” (Expediente nº 596424/09-5) e foi enviada a documentação referente à formulação com supressão única e exclusiva do ácido ascórbico, conforme RDC 134/2003 e RDC 77/2003.
 52. Ressalta-se que a empresa ainda se encontrava dentro do prazo para adequação previsto

na RDC 134/2003, pois, segundo esta norma, a adequação seria exigida somente na renovação a ser submetida em 2013.

53. Neste aditamento foi apresentada toda a documentação solicitada pela IN 10/2010 e a seguinte argumentação para enquadramento do APRACUR nesta norma:

- (i) está há mais de 15 anos no mercado nacional (caput do art. 1º, da IN 10/2010);
- (ii) é isento de prescrição médica (caput do art. 1º, da IN 10/2010);
- (iii) a única alteração da formulação do referido medicamento decorreu de determinação dessa autarquia, em atendimento às RDCs 77/2003 e 134/2003. (Parágrafo único, do art. 1º, da IN 10/2010).

54. Em 11/01/2011, foi emitido o Parecer nº 002/2011 da COREC com sugestão de dar provimento ao recurso e retornar a área técnica para análise, considerando a IN 10/2010.

55. Ora, se a COREC afirma que a recente norma (IN 10/2010) mudou o marco regulatório do produto Apracur, não há dúvidas que o pedido de renovação do produto deveria ter sido analisado sob a luz da referida Instrução Normativa nº 10/2010.

56. Em 18/02/2011 foi publicado em DOU o Aresto nº 27 (Anexo V), por meio do qual a Diretoria Colegiada, órgão máximo desta ilustre Agência, acolhe o Parecer nº 002/2011, da COREC/ANVISA, dá provimento ao recurso e determina o retorno do processo à área técnica para ser analisado à luz da IN 10/2010.

57. Em 29/08/2011 a empresa protocolou o Expediente nº 753126/11-5, com o objetivo de apresentar o estudo de estabilidade concluído da nova formulação.

58. Em 16/07/2012, no entanto, surpreendentemente, ocorreu a publicação de novo Indeferimento da Renovação de Registro (Resolução-RE nº 2.992/2011).

59. Em 17/08/2012 a empresa recebeu o Ofício nº 710842117/2011 com os motivos do indeferimento. Neste ofício a GGMED informa que a documentação apresentada pela empresa não cumpre com os requisitos da IN 10/2010, devido à apresentação de dados incompletos de estabilidade e apresentação de dados de farmacovigilância em desacordo com o exigido pela legislação. Informa ainda que o produto APRACUR não se enquadra na IN 10/2010, pois este passou por adequação de formulação (supressão de vitamina C).

60. Assim, no Ofício nº 710842117/2011 a Gerência informa que, não cabendo análise da Renovação à luz da IN 10/2010, a empresa deveria cumprir com o disposto na RDC 134/2003 e apresentar a documentação de acordo com a RDC 136/2003. Entretanto, segundo a decisão contida no mencionado Ofício, os dados apresentados pela empresa eram insuficientes para suportar a eficácia e segurança do medicamento APRACUR.

61. Ressalta-se que, ao indeferir novamente a Renovação do APRACUR, a área técnica desta ANVISA contrariou as disposições da COREC (Parecer nº 002/2011) e da própria Diretoria Colegiada (Aresto nº 27/2011), que expressamente reconheceram que o produto APRACUR se enquadra na IN 10/2010.

62. Em 03/09/2012 a empresa protocolou Recurso Administrativo sob expediente nº 0710848/12-6 (Anexo VI), no qual foram refutados os itens descritos no Ofício nº 710842117/2011.

63. Com relação aos estudos de estabilidade, a empresa argumentou que o estudo concluído foi apresentado por meio do Expediente nº 753126/11-5, protocolizado em 29/08/2011 (antes da publicação do indeferimento).

64. Sobre os dados de farmacovigilância, a empresa demonstrou ter atendido ao disposto na RDC 4/2009, a partir da vigência da mesma, sendo certo que não existem dados de Farmacovigilância capazes de apontar qualquer dúvida sobre a eficácia e segurança do APRACUR.

65. Também foi demonstrado que o produto se enquadra na IN 10/2010, pois a alteração de fórmula do produto APRACUR decorreu de exigência da ANVISA, através das RDCs 77 e

134/2003, se enquadrando na exceção prevista no Parágrafo único, do Artigo 1º, da IN 10/2010, que assim dispõe: “Parágrafo único. Excetua-se do disposto no caput deste artigo as alterações decorrentes de solicitação da ANVISA para adequação da formulação do produto.”

66. A empresa ressaltou, ainda, que tanto o Parecer nº 002/2011, da COREC, quanto a deliberação da Instância maior desta Agência, ou seja, a Diretoria Colegiada, formalizada pelo Aresto nº 27/2011, reconheceram o enquadramento do produto na IN 10/2010.
67. Após o indeferimento, a empresa submeteu duas renovações de registro, sendo a primeira em 29/07/2013, sob Expediente nº 0620079/13-6, na qual foi apresentada toda a documentação em conformidade com a IN 10/2010, e a seguinte em 09/07/2018, sob Expediente nº 0558497/18-3, a qual teve a revalidação automática concedida em 21/01/2019, por meio da Resolução RE nº 147.
68. Diante do histórico exposto acima, ressaltamos que o APRACUR é um produto com tradicionalidade de uso, visto que se encontra há mais de 6 (seis) décadas no mercado.
69. Ressaltamos ainda que tem sido discutido com esta Agência, através de entidades de classe, sobre a necessidade de norma específica para este tipo de produto, considerando a existência de diversos players do mercado nacional com produtos na mesma situação e que outras autoridades sanitárias preveem tratamento específico para este tipo de produto, já consagrados em decorrência do longo período de uso.
70. O FDA, por exemplo, traz requisitos específicos para os chamados “Grandfathered products”. De acordo com estes requisitos, os produtos que comprovarem que já estavam no mercado antes do marco regulatório de 1962 e que mantêm as mesmas condições de uso, composição e rotulagem são isentos de comprovar segurança e eficácia.
71. A legislação sanitária brasileira também prevê a possibilidade de renovação simplificada para este tipo de produto, conforme artigos abaixo da Lei 6.360/1976, incluídos pela Lei 13.097/2015.

“Art. 24-A. Fica estabelecida a Renovação Simplificada do Registro de Medicamentos para os medicamentos que possuam registro no órgão sanitário brasileiro durante período igual ou superior a 10 (dez), que não tenham tido relatos de ineficácia e/ou de eventos adversos significativos e que estejam adequados às exigências sanitárias vigentes, independente de sua classificação de venda.

Parágrafo único. A definição do período de que trata o caput será feita pela ANVISA a partir de critérios que envolvam a classe terapêutica do produto, modificações realizadas na sua formulação, nas indicações e posologia e no processo produtivo, bem como a via de administração, a forma farmacêutica e a efetiva exposição do produto ao uso.

Art. 24-B. Para os fins de renovação de registro dos medicamentos a que se refere o art. 24-A, os requisitos a serem observados pelos interessados no ato serão definidos pela ANVISA em regulamento.”

72. Como exposto anteriormente e considerando:

(iv) que o medicamento APRACUR é comercializado há mais de 60 (sessenta) anos, sem relatos de ineficácia e/ou de eventos adversos significativos e adequado às exigências sanitárias vigentes, não há razões sanitárias que possam, minimamente, colocar em xeque os requisitos de segurança, qualidade e eficácia do produto;

(v) a consagração da proteção aos “grandfathered products”, adotada pelo FDA e também pela legislação brasileira (art. 24-A, da Lei nº 6.360/1976), ao determinar “renovação simplificada” para os registros de medicamentos com mais de 10 (dez) anos de mercado e que não tenham tido relatos de ineficácia e/ou de eventos adversos significativos;

(vi) a improcedência da motivação do indeferimento, visto que a empresa cumpriu integralmente a IN 10/2010.

73. A empresa, assim, respeitosamente requer a essa ilustre Diretoria que vote pelo provimento do recurso, com retorno da Renovação mais atualizada (Expediente nº 0558497/18-3) para análise da Área Técnica, bem como a retomada das discussões para publicação de normativa nacional para produtos tradicionais.

ANÁLISE

74. Inicialmente destacamos que o produto em tela é um medicamento que se encontra no mercado há mais de 60 anos, conforme informações prestadas pela empresa e provas processuais, conforme já citado.
75. Sua formulação contém os princípios ativos maleato de clorfeniramina (1 mg) + ácido ascórbico (vitamina C) (50 mg) + dipirona monoidratada (100 mg), sendo indicado, conforme bula disponível no site da Anvisa, para “(...) *tratamento dos sintomas da gripe e resfriado comum, cefaleias, febre, neuralgias, mialgias e dores reumáticas e distúrbios do estado geral decorrentes de alterações climáticas e de abuso de álcool ou nicotina. Condições que se beneficiem com o uso de analgésicos, antipiréticos, como afecções catarrais das vias aéreas superiores.*”
76. Apesar do tempo de registro e de não haver registro de outro medicamento com mesma formulação, o medicamento Apracur não faz parte da lista de medicamentos de referência para sua composição e concentração.
77. A empresa protocolou a Renovação de Registro do medicamento no ano de 2008 e ela foi indeferida, principalmente, por (a) não ter realizado as adequações previstas na Resolução - RDC nº 134/2003 – Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados sendo que todos os detentores de registro de medicamentos na ocasião da primeira renovação de registro devem enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos e (b) por não ter atendido a Resolução RDC nº 136/2003 - que Dispõe sobre o registro de medicamento novo e Resolução RDC nº 210/2004 – que altera as Resoluções nº 133, 134 e 136, de 29/05/2003, que dispõem sobre o Regulamento Técnico para registro de Medicamento Similar, sobre adequação dos medicamentos já registrados e sobre registro de medicamento novo ou inovadores.
78. Da análise do recurso contra o citado indeferimento, a área técnica responsável pela análise do recurso verificou que o arcabouço legal havia sido modificado antes do indeferimento, por meio da publicação da Instrução Normativa – IN nº 10, de 29 de outubro de 2010, que dispõe sobre renovação simplificada do registro de medicamentos e a Diretoria Colegiada determinou que a petição de Renovação de registro de 2008, indeferida, fosse reanalisada de acordo com os preceitos de tal Instrução Normativa, que determina:

Art. 1º Os medicamentos que possuem registro no órgão sanitário brasileiro durante período igual ou superior a quinze anos com a mesma concentração de princípios ativos, forma farmacêutica e indicações terapêuticas, e seja enquadrado atualmente como medicamento isento de prescrição médica, terão sua renovação do registro mediante a análise pela Anvisa da seguinte documentação:

I - formulário de petição devidamente preenchido;

II - via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

III - comprovação da comercialização do produto, por forma farmacêutica e concentração, a partir da data da renovação mais recente, conforme regulamento específico;

IV - layout de bula, rótulo e embalagem que acompanha o produto, conforme regulamento específico;

V - resultados do estudo de estabilidade de acompanhamento, conforme regulamento específico;

VI - documento de descrição do sistema de farmacovigilância (DDSF) e relatório periódico

de farmacovigilância (RPF) para o medicamento, conforme regulamento específico;

Parágrafo único. Excetuam-se do disposto no caput deste art. as alterações decorrentes de solicitação da Anvisa para adequação da formulação do produto.

Art. 2º A Anvisa publicará em seu sítio eletrônico na internet a lista dos medicamentos sujeitos ao disposto no caput do art. 1º.

79. No momento da análise, o medicamento Apracur se enquadrava nos requisitos dispostos no *caput* do Art. 1º da referida IN pois (a) possui registro no órgão sanitário brasileiro durante período igual ou superior a quinze anos com a mesma concentração de princípios ativos, forma farmacêutica e indicações terapêuticas e (b) é enquadrado como medicamento isento de prescrição médica.
80. As alterações na formulação do medicamento solicitadas pela empresa foram em decorrência da publicação da Resolução - RDC nº 134/2003, conforme já citado, o que enquadraria o produto na exceção prevista no parágrafo no parágrafo único do Art. 1º da IN, tendo-se em vista que se trata de alteração demandada pela Anvisa por força de norma publicada.
81. No entanto, a Anvisa nunca publicou a lista mencionada no Art. 2º da IN nº 10/2010, sendo que a Diretoria Colegiada, por sua vez, resolveu tal problemática especificamente para o Apracur, ao determinar que sua renovação de registro fosse analisada tendo-se como marco legal a referida IN. Mais uma vez se verifica que o debate acerca do correto enquadramento do produto se deu de forma incompleta.
82. A área técnica, ao realizar nova análise, repetiu seu entendimento de que o produto não se enquadraria nos requisitos da IN 10/2010 e que deveria ter apresentado alteração de sua formulação e provas de segurança e eficácia, da mesma forma que entendeu no primeiro indeferimento. Adicionalmente, realizou análise da documentação conforme a IN 10/2010, mesmo entendendo que o produto não se enquadraria na norma.
83. Entendeu a área técnica que a empresa não cumpriu nem o disposto nas RDCs citadas no indeferimento, como já citado no primeiro indeferimento e replicado no segundo, nem na IN 10/2010.
84. Da IN 10/2010, a área técnica entendeu que os documentos apresentados para cumprimento dos itens V e VI do Art. 1º não foram satisfatórios.
85. Em relação aos estudos de estabilidade, a área técnica questiona que os resultados estão incompletos pois o produto possui validade de 24 meses, enquanto os estudos apresentados contemplam apenas 18 meses. Questiona, ainda, a data de início dos estudos, posterior à data da Renovação do registro do produto, ou seja, os estudos foram iniciados (data de início do estudo: 03/2009) após a data da primeira exigência feita à empresa por esta Gerência e após a Data de Validade do Registro do produto (02/2009).
86. Primeiramente, a IN 10/2010 não solicita um estudo de estabilidade completo ou descrição de métodos analíticos, mas, apenas, resultados de um estudo de estabilidade de acompanhamento.
87. Ainda, um estudo de estabilidade de 18 meses não invalidaria completamente o registro do produto, mas somente seria passível de avaliação quanto à possibilidade de redução do prazo de validade do medicamento para 18 meses. No indeferimento, não foi informado se foi ou não apresentado estudo de estabilidade de acompanhamento conforme exigido na norma.
88. Deve-se ressaltar o argumentado pela empresa de que o estudo concluído foi apresentado por meio do Expediente nº 753126/11-5, protocolizado em 29/08/2011 (antes da publicação do indeferimento), o que pode ser verificado nos autos do processo. No entanto, tal estudo não foi objeto de análise nem pela área técnica, nem no presente recurso. Diante da possível necessidade de adequação da formulação, não há como definir se o estudo de estabilidade apresentado seria representativo da formulação

escolhida após a correta adequação da categoria do produto.

89. Portanto, entende-se que tal item de indeferimento deve ser reavaliado, juntamente com a definição de qual categoria o medicamento pertence e se seria necessário promover alguma alteração em sua formulação. Até que se defina o correto enquadramento do produto e quais adequações serão necessárias na sua formulação, não há como se questionar resultados de estudos de estabilidade.
90. Em relação à documentação de farmacovigilância, a referida IN solicita a apresentação de documento de descrição do sistema de farmacovigilância (DDSF) e relatório periódico de farmacovigilância (RPF) para o medicamento.
91. A área técnica questionou que a documentação de descrição do sistema de farmacovigilância (DDSF) foi apresentada, mas correspondia à primeira versão do documento, datada de 30/09/2010, portanto com menos de um ano de vigência e que o relatório suplementar de farmacovigilância (RPF) compreende apenas o período de maio de 2008 a outubro de 2010, não havendo qualquer referência aos dados de segurança e farmacovigilância dos anos anteriores, bem como a ausência da descrição da metodologia de monitoramento, coleta e investigação das notificações.
92. Há que se considerar a argumentação da empresa de que atendeu ao disposto na RDC nº 4/2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, a partir da vigência da mesma (2010). Aqui ressalta-se, novamente, que se trata de um medicamento registrado há mais de 60 anos sem qualquer evento adverso grave citado pela área técnica. O relatado pela área de suspeitas de ineficácia ou reação adversa esperada não foram passíveis de análise técnica de modo a se estabelecer uma comprovação falta de eficácia e segurança do medicamento. Destaca-se que a norma entrou em vigor após o protocolo da Renovação de Registro aqui debatida e não foi concedida oportunidade à empresa para esclarecimentos acerca do correto cumprimento da norma. Ainda, não foi apontada qualquer análise em relação ao sistema de farmacovigilância apresentado.
93. No que diz respeito à bula do medicamento estar desatualizada, recordemos aqui que se trata de uma petição protocolada em 2008 e que a justificativa da área técnica, de que *“A bula apresentada pela empresa não segue os critérios estabelecidos pela Resolução - RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009, não apresentando a forma e o conteúdo estabelecidos pela referida resolução.”* não pode ser aceita para fins de indeferimento uma vez que a legislação citada no indeferimento é posterior ao protocolo da renovação de registro. Após consulta ao processo verifica-se que foram protocoladas sucessivas alterações de bula, não analisadas por esta Relatoria.
94. Como a petição não foi deferida pela IN 10/2010 e esta já foi revogada, há que se considerar que a petição objeto do indeferimento data de 2008 e que a empresa já submeteu novas renovações de registro, sendo a última em 2018.
95. Aliado a isso, há que se considerar as constantes tentativas da empresa com a Anvisa no sentido de se definir o correto enquadramento do medicamento e melhor caminho regulatório a seguir para um correto enquadramento do produto, bem como a definição de quais documentos seriam necessários para renovação de seu registro.
96. Observa-se que o arcabouço regulatório citado nas análises aqui presentes sofreu mudanças, sendo que muitas das normas citadas para embasar os indeferimentos, inclusive a que embasou a decisão da Dicol de retornar o processo à área técnica, não estão mais vigentes. Cita-se a (a) Instrução Normativa nº 10/2010 – que dispõe sobre renovação simplificada do registro de medicamentos (revogada), (b) Resolução RDC nº 136/2003 – que dispõe sobre o registro de medicamento novo ou inovadores, com exceção dos regidos por legislação específica (revogada), (c) Resolução-RDC nº 210/2004 – que dá nova redação a artigos das Resoluções - RDCs nºs 136, 134 e 133, de 29 de maio de 2003 (alterada pela Resolução - RDC 60/2014), (d) Resolução - RDC nº

897/ANVISA, de 2003 – que determina a publicação do “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência” dispensando estudos de bioequivalência para alguns tipos de medicamentos (revogada).

97. Deve-se considerar o disposto na Lei 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, alterada pela Lei nº 13.097/2015, determina:

Art. 24-A. Fica estabelecida a Renovação Simplificada do Registro de Medicamentos para os medicamentos que possuam registro no órgão sanitário brasileiro durante período igual ou superior a 10 (dez), que não tenham tido relatos de ineficácia e/ou de eventos adversos significativos e que estejam adequados às exigências sanitárias vigentes, independente de sua classificação de venda.

Parágrafo único. A definição do período de que trata o caput será feita pela Anvisa a partir de critérios que envolvam a classe terapêutica do produto, modificações realizadas na sua formulação, nas indicações e posologia e no processo produtivo, bem como a via de administração, a forma farmacêutica e a efetiva exposição do produto ao uso.”

Art. 24-B. Para os fins de renovação de registro dos medicamentos a que se refere o art. 24-A, os requisitos a serem observados pelos interessados no ato serão definidos pela Anvisa em regulamento.

98. Quanto à questão levantada pela área técnica acerca da relação entre concentração de ativos e dose terapêutica podendo ocasionar uma possível sub-dose, destaca-se que essa é mais uma questão a ser debatida quando da adequação do medicamento.

99. Portanto, considerando-se:

- Que o medicamento é registrado há mais de 60 anos;
- Que estamos tratando aqui de uma renovação de registro data de 2008;
- Que a Resolução-RDC nº 134/2003 apresenta várias opções de adequação para o medicamento;
- Que as possibilidades de adequação não foram debatidas adequadamente com a empresa;
- Que a Lei nº 6.360/1976 estabelece o mecanismo da renovação de registro simplificada para medicamentos registrados há mais de 10 anos;
- A necessidade de se definir requisitos regulatórios pela Anvisa para cumprimento do disposto na Lei nº 13.097/2015 e na Lei nº 6.360/1976;
- Que houve sucessivas mudanças no arcabouço regulatório durante a análise da petição e seu recurso administrativo;
- As várias tentativas da recorrente em se definir a categoria do medicamento e conseqüentemente a documentação necessária para renovação do registro e adequações necessárias na formulação;
- Que a Diretoria Colegiada da Agência expressou entendimento de se analisar a petição considerando-se uma legislação específica que dispõe sobre renovação simplificada do registro de medicamentos, sendo que a área técnica não acatou tal decisão, mantendo-se a motivação de indeferimento que ensejou o retorno da petição à análise;
- As sucessivas atualizações do processo pela recorrente;
- Que não há medicamento de referência eleito para o Apracur;
- Que o Apracur não faz parte da lista de medicamentos de referência;
- Que não foram apresentados dados de Farmacovigilância suficientes para embasar a retirada do medicamento do mercado;
- Que a empresa protocolou nova renovação de registro do medicamento em 2018, havendo, portanto, petição com documentação mais atualizada que a objeto de análise;

100. Entendo pela necessidade de se promover um debate entre a Gerência-Geral de Medicamentos e a detentora do registro, acerca do correto enquadramento do produto e das documentações a serem apresentadas para adequação da formulação.
101. Considera-se, no entanto, que não há sentido em se analisar somente a Renovação de Registro objeto do indeferimento, tendo-se em vista sua data de protocolo, que há petições de mesmo assunto, com data de protocolo mais atual e que o arcabouço regulatório referente ao caso foi modificado.

CONCLUSÃO DO RELATOR

102. 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, considerando-se a toda a documentação atualizada presente no processo, seguindo-se o disposto no decorrer do presente voto.
103. Entendo que se deve, primeiramente, decidir a categoria correta do medicamento para aí sim definir a documentação necessária à adequação.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 23/08/2021, às 11:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1567086** e o código CRC **8F5F1E18**.