

VOTO Nº 225/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.915783/2021-10
Processo Datavisa: 25001.011198/84
Expediente nº 4446930/20-6

Analisa recurso administrativo interposto em face da decisão da Gerência-Geral de Recursos - GGREC que manteve o indeferimento das petições de Renovação de Registro de Medicamento; Inclusão de novo acondicionamento; Alteração de excipiente, referente ao medicamento DEXAGLÓS (fosfato sódico de dexametasona) na forma de elixir. Impossibilidade de substituição do fármaco mantendo-se o mesmo registro.

Posição do relator: NEGAR PROVIMENTO

Empresa: Belfar Ltda.
CNPJ: 18.324.343/0001-77
Relator: Alex Machado Campos

1. **Relatório**

Trata de recurso administrativo interposto pela Belfar Ltda sob expediente nº 4446930/20-6, em face da decisão da Gerência-Geral de Recursos - GGREC, que decidiu CONHECER do recurso sob o expediente nº 0478240/12-2, contra a decisão que indeferiu os pedidos Renovação de Registro Sanitário, Alteração de Excipiente e Inclusão de Novo Acondicionamento do medicamento similar DEXAGLÓS, na forma farmacêutica elixir, publicada pela Resolução-RE nº 2.251, de 25/05/2012 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria, descrita no Voto nº 148/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, publicado no Aresto nº 1.360, em 16/4/2020.

Segue breve histórico do processo:

Em 13/09/2010, foi publicada no DOU a Resolução Específica (RE) nº 4.257, de 10/09/2010, por meio da qual as petições de Alteração de Excipiente e Inclusão de novo acondicionamento, referentes ao medicamento DEXAGLÓS (fosfato sódico de dexametasona), protocoladas sob os expedientes nº 563784/09-8 e nº 563516/09-1, respectivamente, foram indeferidas.

Contra essa decisão, a empresa protocolizou recurso administrativo de expediente nº 809233/10-8 em 23/09/2010. Por meio do Aresto nº 46, de 28 de março de 2012, publicado em 30/03/2012, a Diretoria Colegiada (Dicol) deu provimento ao recurso, acatando o Parecer nº 208/2011 COREC/GGMED, que determinou o retorno do processo à área técnica.

Para atender à decisão contida no referido Aresto, procedendo a reanálise das

petições de inclusão de novo acondicionamento e de alteração de excipiente, a área técnica criou, em 12/04/2012, os expedientes nº 0302835/12-6 e 0302839/12-9. Essas duas petições foram indeferidas nos termos dos Ofícios nº 0304247/12-2 e nº 0304308/12-8.

A decisão de indeferimento da petição de renovação de registro do medicamento DEXAGLÓS (expediente nº 563540/09-3), que estava em aberto, foi comunicada à empresa por meio do Ofício nº 0358042123.

A decisão acerca do indeferimento das petições de inclusão de novo acondicionamento, expediente nº 0302835/12-6, alteração de excipiente, expediente nº 0302839/12-9 e Renovação de Registro, expediente nº 563540/09-3, foi publicada no DOU de 28/05/2012, por meio da RE nº 2.251, de 25/5/2012.

A motivação para os indeferimento foi, essencialmente, a substituição do fármaco de fosfato sódico de dexametasona (fármaco registrado) por dexametasona base, o que, segundo a área técnica, não poderia ser adequado por meio de alterações pós-registro.

Sob o expediente nº 0478240/12-2, em 06/06/2012, a recorrente protocolou recurso administrativo, solicitando reconsideração das referidas decisões.

Em 22/06/2012, por meio do Despacho de Não Retratação, a COPRE/GGMED/ANVISA manifestou-se pela não reconsideração da decisão de indeferimento.

Em 23/04/2020, a Coordenação Processante (CPROC/GGREC) enviou à recorrente os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso de 1ª instância, por meio do ofício eletrônico nº 1250300202, o qual foi acessado em 24/04/2020.

Em 14/12/2020, a recorrente interpôs recurso em 2ª instância, sob o expediente nº 4426243/20-3, para o qual foi NEGADO PROVIMENTO, nos termos do voto nº 148/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, que culminou com a publicação do Aresto nº 1.360, publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 73, de 16/4/2020, Seção 1, páginas 88-89.

A GGREC não reconsiderou a referida decisão e o recurso nº 4446930/20-6, em última instância, foi sorteado para este relator.

Em sua defesa, a empresa alega, em suma, que a alteração do sal fosfato sódico de dexametasona por dexametasona base teve como intuito manter o enquadramento do produto como medicamento similar, conforme previsto na RDC nº 134/2003, e que apresentou as provas para tal. Que essa resolução permite até mesmo a supressão de fármaco para se manter o medicamento no enquadramento de genérico ou similar. Portanto, que a resolução admitiria também a adequação do sal para base. Ademais, que foi calculada a quantidade equivalente de dexametasona base para indicar a mesma dose terapêutica do medicamento tal como registrado.

Por fim, considerando o acima exposto, a empresa requer que esta Agência reverta o indeferimento dos pedidos de Renovação de Registro Sanitário, Alteração de Excipiente e Inclusão de Novo Acondicionamento do medicamento similar DEXAGLÓS, dê provimento ao presente Recurso Administrativo para revogar a Resolução-RE nº 2.251/2012, diante do cumprimento integral das exigências formuladas e dos esclarecimentos prestados acerca dos itens de indeferimento.

2. **Análise**

Ao interpor o recurso administrativo, a recorrente apresentou alegações com o intuito de que fosse revista a decisão do indeferimento, iniciando sua manifestação em

relação ao mérito, reiterando os argumentos trazidos em sua peça recursal discutidos no voto nº 148/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Ressalta-se que a petição de renovação de registro do medicamento DEXAGLÓS (expediente nº 563540/09-3) foi indeferida por constar no Formulário de Petição (FP1), dexametasona base como sendo o fármaco do produto, ou seja, os documentos apresentados referiam-se à fórmula não aprovada para o produto submetida à Anvisa por meio da petição de Alteração de Excipiente (expediente nº 563784/09-8).

A petição de inclusão de novo acondicionamento (expediente nº 563516/09-1) também fora instruída utilizando a nova fórmula, contendo o fármaco diferente do registrado. Dessa forma, não foram admitidos os estudos de estabilidade apresentados.

A justificativa da recorrente para peticionar a alteração de excipiente e a inclusão de novo acondicionamento referentes ao medicamento DEXAGLÓS era proporcionar melhorias no processo produtivo e adequar seu produto ao medicamento referência, DECADRON (dexametasona base), conforme RDC nº 134/2003 (Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados), que dispõe:

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. 4º Os detentores de registros de medicamentos enquadrados como similares que pretendam manter ou enquadrar seus produtos na categoria de medicamento similar, devem encaminhar a ANVISA, documento na forma de ofício, indicando o produto de referência ao qual deseja se assemelhar, no segundo semestre do quarto ano do quinquênio de validade do registro.

§ Único: A ANVISA manifestar-se-á no prazo de 60 (sessenta) dias e deliberará quanto ao medicamento de referência.

Art. 5º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004 e que se enquadram como similares, devem apresentar testes de equivalência farmacêutica, de acordo com o GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.

Ocorre que, além de alterar excipientes, a empresa procedeu à substituição do insumo farmacêutico ativo de fosfato sódico de dexametasona (0,13 mg/mL) para dexametasona base (0,10 mg/mL), o que, segundo a área técnica, não tem respaldo na RDC nº 134/2003, que explicita apenas a possibilidade de supressão de princípios ativos para adequação do medicamento similar ao medicamento de referência e não alteração dos mesmos.

Igualmente, a área técnica entende que a alteração de fosfato sódico de dexametasona por dexametasona base não poderia ocorrer por meio de protocolo de petições pós-registro, uma vez que a RE nº 893/2003 (dispunha acerca do "Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos"), em seu item 2.7, previa modificação **do(s) excipiente(s) da fórmula já registrada**, de modo que a

pretendida mudança extrapolaria o escopo de alteração pós-registro, vez que houve alteração quali-quantitativa do fármaco.

O entendimento que a área expôs no Ofício nº. 886/2010 – COPRE/GTFAR/GGMED/ANVISA, que comunicou o indeferimento das petições de Alteração de Excipiente e Inclusão de Novo Acondicionamento (RE nº. 4.257, de 10 de setembro de 2010) foi de que:

“A alteração de fármaco resulta em um produto novo, impossibilitando a empresa Belfar Ltda. em utilizar a marca e o número de registro do produto DEXAGLÓS (fosfato sódico de dexametasona) para produzir e comercializar um produto contendo como ativo dexametasona base, pois, de acordo com o art. 5º, §1º da Lei n.º 6.360/1976:”

Art. 5º Os produtos de que trata esta Lei não poderão ter nomes ou designações que induzam a erro. (Redação dada pela Lei nº 6.480, de 1º de dezembro de 1977)”

“§ 1º É vedada a adoção de nome igual ou assemelhado para produtos de diferente composição, ainda que do mesmo fabricante, assegurando-se a prioridade do registro com a ordem cronológica da entrada dos pedidos na repartição competente do Ministério da Saúde,”

Em contrapartida, a empresa sempre afirmou que a adequação do Dexaglós solicitada jamais poderia ser classificada como infração ao § 1º, do artigo 5º da Lei nº 6360/1976, uma vez que a manutenção da formulação do medicamento utilizando 0,13 mg de fosfato sódico de dexametasona impossibilitaria seu enquadramento como SIMILAR, contrariando o contido no inciso XX, do art. 3º da referida Lei, pois a empresa fabricaria medicamento similar com características distintas do produto eleito como referência (forma farmacêutica, concentração e princípios ativos).”

Art. 3º Lei 6360/1976

XX - Medicamento Similar – aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, que apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca; [\(Redação dada pela Lei nº 13.235, de 2015\)](#)

De fato, a área técnica, ao indeferir as petições pós-registro não resolveu o problema de enquadramento de classe do medicamento, fosse mantendo-o conforme registro atual, ou permitindo a mudança do fármaco para adequar-se ao medicamento de referência.

Desse modo, a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos - COREC recomendou no Parecer nº 208/2011 COREC/GGMED, cujas razões e fundamentos ensejaram o provimento do recurso 809233/10-8 pela Dicol (Aresto nº 46, publicado em 30/03/2012) que o processo retornasse para a área técnica para esta:

"(...) decidir e comunicar à empresa em que classe seu medicamento deve se enquadrar, pois da forma como é registrado apresenta-se como um medicamento similar sem referência; ou permitir a alteração do princípio ativo para que o medicamento continue enquadrado como similar, mas com referência aprovado."

"É importante evidenciar que o medicamento foi registrado com o princípio ativo fosfato sódico de dexametasona, na classe de medicamento similar, sendo, portanto razoável que a área técnica ou reclassifique o medicamento em outra classe que não seja similar ou permita a alteração do medicamento para que ele seja medicamento similar."

Em consulta à "árvore" da petição de Renovação de Registro no Datavisa (expediente nº 563540/09-3) verifica-se que a área técnica, em 2010, em alinhamento ao encaminhamento dado pela Dicol, tentou adequar o produto à categoria de medicamento novo, conforme explicitado no Ofício nº 0358042123, que comunicou o indeferimento da petição de Renovação de Registro (expediente nº 563540/09-3), porém, não obteve êxito, devido ao desinteresse da empresa em prosseguir por essa via.

No referido Ofício, a área relata que, seguindo a determinação parágrafo II do art. 3º da resolução RDC n.º 134/2003, o processo foi encaminhado à Gerência de Gestão da Arrecadação (GEGAR) para a alteração do assunto da renovação de registro de medicamento similar para medicamento novo. A GEGAR emitiu a exigência 087747/10 datada de 28/10/2010 para a empresa solicitando a complementação de taxa para a alteração do assunto da petição de renovação de registro. Entretanto, em 02/12/2010, a empresa enviou Carta sob expediente n.º 963752/10-4, contestando tal exigência e reafirmando que o DEXAGLÓS foi corretamente enquadrado como medicamento similar, jamais podendo ser caracterizado como novo, mesmo para efeitos de recolhimento de taxa de fiscalização sanitária.

A área técnica, por sua vez, reiterou a impossibilidade de manter o enquadramento do produto como similar por meio de alterações pós-registro e ressaltou que a migração de medicamentos classificados como únicos no mercado foi prevista na resolução RDC n.º 134/2003 para Medicamentos Novos tanto que no art. 6º da resolução RDC n.º 134/2003 é solicitada apresentação sob forma de complementação de informação de relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia, dentre outros documentos. Ademais, ressalta-se que a RDC não possibilita a alteração de fármaco para fins de adequação.

Numa segunda tentativa, a Coordenação de Pós-Registro contatou a empresa por meio do Ofício n.º 1.281/2010 – COPRE/GTFAR/GGMED/ANVISA, informando que a petição de renovação de registro seria encaminhada para a alteração de assunto junto à GEGAR, visto que na Agência não havia outro produto registrado com o mesmo fármaco (fosfato sódico de dexametasona). Em resposta, a empresa encaminhou carta sob expediente n.º 963747/10-8, datada de 02/12/2010, em que, mais uma vez, refutou a solução dada pela área e solicitou o arquivamento deste último Ofício.

Assim, visto que foram realizadas duas tentativas (exigência n.º 087747/10 e Ofício n.º 1.281/2010 – COPRE/GTFAR/GGMED/ANVISA) para alterar o enquadramento do produto e adequá-lo à resolução RDC n.º 134/2003 e, visto que a empresa não atendeu às solicitações e não apresentou novos argumentos legais e técnicos que comprovassem ilegalidade na alteração do enquadramento do DEXAGLÓS elixir, a área levou a cabo o INDEFERIMENTO da petição de Renovação, juntamente com as petições pós-registros que retornaram para análise.

Considerando que, desde o indeferimento da Renovação e das alterações pós-registro objeto deste recurso passaram-se, praticamente, 10 (dez) anos, esta Diretoria fez diligência à área técnica com os seguintes questionamentos (SEI 1546065):

a) De acordo com as normas aplicáveis ao caso, seria possível a área técnica

dar prosseguimento à análise técnica do pedido de Renovação de Registro em tela e às alterações a ele vinculadas com a substituição do fosfato sódico de dexametasona (fármaco registrado) por dexametasona base na fórmula do produto?

b) A empresa necessitaria protocolizar novo pedido de registro de medicamento similar para manter o seu produto como tal ou seria possível tal adequação no processo 25001.011198/84?

A GQMED/GGMED respondeu por meio do Memorando nº 395/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI1550351) em que externou seu entendimento de que **não é possível dar prosseguimento à análise técnica do pedido de Renovação de Registro em tela e às alterações a ele vinculadas com a substituição do fosfato sódico de dexametasona (fármaco registrado) por dexametasona base na fórmula do produto**, tendo em vista que:

- A RE nº 893/2003, vigente à época da análise, que dispunha sobre alterações pós-registro, previa em seu item 2.11 a alteração de registro por supressão de um ou mais princípios ativos que resultem em monofármaco ou associação inédita no país a partir de associações já registradas. Esta alteração deveria, necessariamente, se relacionar à adequação do produto à legislação vigente que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados, ou seja, a RDC nº 134/2003;
- Esse racional se baseia no fato de que, à época, muitos similares tinham os mesmos princípios ativos do medicamento de referência acrescidos de outros princípios ativos. Deste modo, as empresas protocolizavam a alteração de registro por supressão de princípio ativo e apresentavam a Bioequivalência frente ao referência com a mesma composição;
- O caso em tela se refere a uma situação bem distinta, qual seja, a alteração de princípio ativo, que imprime uma mudança fundamental no produto, com impacto direto e extremamente significativo em sua eficácia, segurança e qualidade;
- Na molécula do fosfato dissódico de dexametasona o fosfato forma um éster com a porção álcool da dexametasona, ou seja, trata-se de uma molécula diferente (um éster fosfato), não apenas um sal diferente;
- Essa diferença implica em características farmacológicas e farmacocinéticas diferentes, além das questões relacionadas à qualidade, como estabilidade. Uma situação semelhante seria como trocar candesartana cilexetila por candesartana.

Diante do exposto, a área técnica entende que uma mudança dessa magnitude não pode ser realizada mediante alterações pós-registro, tendo em vista que o produto foi alterado na sua essência, que é o fármaco "**Assim, a empresa necessitaria protocolizar novo pedido de registro de medicamento similar para registrar o seu produto com fosfato de dexametasona base nessa categoria.**"

Mantém-se, portanto, o entendimento da área técnica em relação ao pleito em análise.

Concluindo, considerando o desinteresse da empresa em enquadrar o Dexaglós como medicamento novo, seguindo a diretriz dada pela área técnica, e a posição da área explanada neste Voto, entendo como desarrazoado novo retorno do processo para a área, dado que não há fatos novos ou circunstância relevante com condão de modificar a decisão proferida.

Oportunamente, ressalto que, segundo informado pela GQMED, a Belfar Ltda tem a opção instruir um novo pedido de registro de medicamento similar com o medicamento contendo dexametasona base.

3. Voto

Ante o exposto, voto por Conhecer do recurso de expediente nº 4446930/20-6 e Negar-lhe Provimento, mantendo-se o Aresto nº 1.360, publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 73, de 16/4/2020, Seção 1, páginas 88-89.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 23/08/2021, às 16:02, 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 **1564755** e o código CRC **CF0DB2ED**.