

VOTO Nº 085/2021/SEI/DIRE1/ANVISA

ROP 018/2021, ITEM DE PAUTA 3.1.1.2

Processo Datavisa nº: 25000.007904/90-35

Expediente nº: 1114156/20-5

Empresa: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

CNPJ: 49.475.833/0001-06.

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Documentação objeto do indeferimento não prevista em legislação. Indeferimento sumário. Necessidade de se emitir exigência para apresentação de tal documentação.

Voto por conhecer e dar provimento ao recurso, com retorno do processo à área técnica.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 1114156/20-5 pela empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 12ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 25/03/2020, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso sob expediente nº 0594405/14-8 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 113/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. A empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. protocolou, em 27/03/2012, a petição de Renovação de Registro do Medicamento Similar Triazol (fluconazol), forma farmacêutica cápsula gelatinosa dura, por meio do expediente nº 0256414/12-9, referente ao Processo nº 25000.007904/90-35.
3. Não foi emitida Exigência Técnica para a referida petição.
4. Em 14/07/2014, foi publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 132, por meio da Resolução Específica (RE) nº 2584, de 11/07/2014, o indeferimento da petição.
5. A empresa tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento da petição por meio do Ofício nº 0495804147, enviado em 14/07/2014 e lido pela empresa na mesma data.
6. A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 23/07/2014, sob o expediente nº 0594405/14-8.
7. Foi emitido o Despacho de Não Retratação pela área técnica em 21/11/2014.
8. Foi protocolado, em 31/01/2017, aditamento ao recurso administrativo, mediante expediente nº 0177151/17-0.
9. Em 02/04/2020, a CPRPC enviou à recorrente os fatos que motivaram o não provimento ao recurso, por meio do Ofício nº 0990598207, que foi acessado pela empresa no mesmo dia.

10. Em 09/04/2020, a Recorrente interpôs recurso em 2^a Instância, sob o expediente nº 1114156/20-5, o qual não foi retratado pela GGREC.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

11. O recurso administrativo pode ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, conforme dispõe o Art. 8º da Resolução- RDC nº 266, de 08/02/2019, publicada no DOU de 11/2/2019.
12. No caso em questão, a Recorrente obteve ciência da decisão da GGREC, por meio da leitura do Ofício Eletrônico nº 0990598207 em 02/04/2020 e a interposição do recurso sob o expediente nº 1114156/20-5, de 09/04/2020, tendo sido protocolado no prazo.
13. Diante do exposto, verifica-se o atendimento das condições para prosseguimento do feito, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a Anvisa, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. Assim, com fundamento no art. 63 da Lei nº 9.784, de 29/01/1999, voto por CONHECER do recurso, tendo-se em vista que estão presentes os requisitos de admissibilidade.

III. DO INDEFERIMENTO

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

- Os resultados dos estudos apresentados para os perfis comparativos de dissolução dos medicamentos teste e de referência não foram considerados semelhantes sob as condições testadas, não atendendo ao disposto no art. 12 da RDC nº. 37/2011;
- De acordo o art. 2º da IN nº 02/2013, os medicamentos orais de liberação imediata podem ser candidatos à bioisenção, baseada no sistema de classificação biofarmacêutica;
- A RDC nº 31/2010, em seu art. 21, descreve que “*quando o resultado do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo for não semelhante, a comprovação da equivalência terapêutica entre os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador pode, a critério da ANVISA, ser baseada no resultado do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.*”;
- A empresa apresentou cronograma para a realização do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência com previsão para envio de relatório final ainda no ano de 2012. Entretanto, o cronograma não foi cumprido e a empresa não apresentou o referido estudo.
- Dessa forma, descumpriu o art. 1º da RDC nº 134/2003, que determina que “*por ocasião da primeira renovação de registro após a publicação desta resolução, todos os detentores de registro de medicamentos devem enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos*”;
- No dossiê apresentado pela empresa não constam os documentos do fármaco, em desacordo com o subitem I.2.2 da RDC nº 17/2007, que trata da regulamentação técnica específica para medicamento similar, a saber: especificação de qual fabricante do(s) fármaco(s) está(ão) sendo utilizado(s) na fabricação do lote do medicamento submetido à Equivalência Farmacêutica e a Biodisponibilidade Relativa, dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação do fármaco; rota de síntese, com a descrição das moléculas intermediárias, seus nomes químicos e solventes utilizados; descrição das especificações e métodos analíticos adotados pelo fabricante do fármaco e cópia do laudo analítico do controle de qualidade fornecido pelo mesmo; quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco; no caso de fármacos que apresentem quiralidade, dados sobre os teores dos estereoisômeros, quando a proporção desses estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento; no caso de fármacos que apresentem polimorfismo, informações, metodologia analítica adotada e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos do fármaco; validação dos métodos analíticos

empregados, quando não seguirem metodologia farmacopeica; cópias dos laudos analíticos de controle de qualidade, fornecido pelo fabricante do fármaco e realizado pela empresa produtora do medicamento;

- O estudo de estabilidade apresentado está em desacordo com o anexo 2.9 da Resolução RE nº 1/2005, por não apresentar: quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente; plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma; descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados e dureza;
- Não foram apresentados os certificados de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) válidos para as linhas de produção nas quais o medicamento é fabricado (Jandira/SP e Taboão da Serra/SP).

IV. DA DECISÃO DA GGREC

Estudo de Bioequivalência:

15. No recurso, a requerente apresentou o estudo de bioequivalência nº GDN005/12, que é o mesmo estudo que foi enviado à CETER, por meio do expediente nº 0590173/14-1 – aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção, em 23/07/2014. A empresa justificou que não apresentou o estudo no início do processo porque aguardava confirmação da sua bioisenção. O estudo de biodisponibilidade foi realizado após o resultado, no qual o medicamento não foi considerado bioisento.
16. Considerando que foi devidamente justificada pela empresa e apresentação do protocolo de bioequivalência/biodisponibilidade, que agora se encontra finalizada, entende-se que essa documentação pode ser aceita em fase recursal, sendo passível de retorno à área técnica para análise, conforme o art. 2º da RDC nº 05/2014.

Informações do fármaco:

17. No recurso, a empresa alega que deixou de apresentar as informações do fármaco em virtude da espera pela decisão quanto à bioisenção, pois, se apresentasse a informação antes e o estudo de bioequivalência não desse o resultado almejado, haveria a necessidade de alteração do fornecedor e, assim, das informações inicialmente prestadas a esta ANVISA. Apresenta as informações relativas ao fármaco, relatório de produto e relatório de controle de qualidade estabelecidos na RDC nº 17/2007.
18. A justificativa apresentada pela empresa não pode ser aceita. Segundo a RDC nº 134/2003, em seu art. 1º, por ocasião da primeira renovação de registro, todos os detentores de registro de medicamentos deveriam enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos. De acordo com a RDC nº 17/2007, que trata da regulamentação técnica específica para medicamento similar, deve ser enviada a documentação contemplada no item 1.2.2 (documentação do fármaco).
19. Assim, a empresa deixou de apresentar documentos de instrução obrigatórios, previstos na RDC nº 17/2007, e a ausência desta documentação enseja o indeferimento do pedido, conforme estabelecido no art. 2º, parágrafo único, da RDC nº 204/2005: “Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.”
20. A requerente alega que os motivos para indeferimento poderiam ter sido esclarecidos mediante exigência. Esclarece-se que, nesse item não caberia exigência. De acordo com o estabelecido no inciso II, § 2º do art. 2º da RDC nº 204/2005: “II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando

couver".

Estudo de Estabilidade:

21. De acordo com o item 2.9 da RE nº 01/2004, todo relatório de estudo de estabilidade, independentemente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência: “(...) Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente”.
22. Entretanto, quando do protocolo da petição, a empresa não apresentou estas informações no estudo, nem justificativa técnica adequada para sua ausência. No recurso, a empresa justifica que não realizou o estudo dos dados de degradação, tendo em vista que não existia monografia aprovada pela Agência que contemplasse o item degradação do Fluconazol.
23. A RE nº 01/2005 estabelece a obrigatoriedade da quantificação de produtos de degradação no estudo de estabilidade do produto. É imprescindível a verificação das impurezas durante os estudos de estabilidade. Na inexistência de metodologia farmacopeica, o método deve ser desenvolvido e validado pela própria empresa, conforme determina a RE nº 899/2003.
24. No recurso, a empresa informa que, antes de concluída a análise do pedido de renovação, havia iniciado a um novo estudo de estabilidade, contemplando o item degradação e, com base na RDC nº 05/2014, anexou os estudos de estabilidade de longa duração contemplando a respectiva degradação e a validação da metodologia analítica utilizada.
25. Considerando a justificativa da empresa e o estabelecido na RDC nº 05/2014, entende-se que essa documentação não pode ser aceita em fase recursal. Os estudos de estabilidade e o Relatório de Validação de Metodologia Analítica apresentados foram iniciados após o protocolo da petição de renovação de registro e não há justificativa na petição inicial que possibilite a aceitação destes estudos em fase recursal.
26. Conforme estabelecido no art. 2º, parágrafo único, da RDC nº 204/2005, a insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.

Certificação de BPF:

27. No recurso, a empresa apresentou cópia das publicações em DOU das concessões de certificados de Boas Práticas de Fabricação, datadas de 20/12/2010, com validade até 19/12/2012, referentes às duas unidades fabris onde a empresa tencionava a manufatura do medicamento em Taboão da Serra/SP. Também se verificou o pedido de inclusão de local de fabricação, expediente nº 1011831/11-4, de 22/12/2011, para a unidade fabril de Jandira/SP, comprovando assim que, no momento de protocolo da renovação de registro, ambas as plantas possuíam CBPF para a linha em que o medicamento é produzido.
28. No despacho de não retratação, a área técnica esclarece que, em nova concessão de CBPF publicada em 03/12/2012, não havia certificação válida para a linha de produção da forma farmacêutica sólida “cápsula”, e visto que a empresa protocolou inclusão de local de fabricação, inferiu-se que a fabricação ainda acontecia no local registrado, o qual, no momento da conclusão da análise, não possuía certificação para a linha de produção onde o medicamento era fabricado.
29. Considerando que no momento do protocolo, a empresa possuía a certificação de BPF válida para as unidades fabris registradas e que comprovou ter submetido à ANVISA a petição de inclusão de local de fabricação, expediente nº 1011831/11-4, no qual se verifica no sistema DATAVISA, que se encontra atualmente com situação de “PETIÇÃO

ENCERRADA”, análise realizada em 30/12/2014 (posterior ao indeferimento do pedido de renovação), entende-se que este item seria passível de exigência à empresa, com retorno da petição à área técnica para reanálise.

30. Por fim, conclui-se que não cabe reversão de indeferimento dos itens 2 – Informações do fármaco e 3 – Estudos de estabilidade, pois o recurso não consiste em instrumento para alterar ou apresentar novos documentos, que já deveriam instruir o processo quando do seu protocolo, conforme estabelecido no art. 3º da Lei 9.784/99.
31. Em relação à pertinência de aceitação dos itens 1 – Estudo de Equivalência e 4 - certificação de BPF, entende-se que essa documentação seria passível de retorno à área técnica para análise, se os demais itens que motivaram o indeferimento tivessem sido retratados.
32. Diante dos fatos expostos, entende-se que os esclarecimentos apresentados pela empresa não foram capazes de reverter o indeferimento do pedido.

V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

33. A Recorrente interpôs recurso de 2ª instância, relatando que aguarda há quase 06 (seis) anos a análise do recurso e, após julgamento, concluiu pelo não cabimento da reversão do indeferimento relativo aos itens relativos a informações do fármaco e estudos de estabilidade. Dessa forma, a Recorrente informa que apresentou argumentações específicas para os itens que a GGREC manteve a decisão denegatória, como parte de reconsideração do indeferimento do pedido.
34. A Recorrente destaca que, conforme corroborado no próprio Voto nº 113/2020/CRES1, o pedido de renovação de registro foi indeferido sumariamente, sem que a área técnica efetuasse emissão de exigência. Relatou que a justificativa da área técnica para não emissão de exigência decorreu pelo entendimento do art. 2º da RDC nº 204/2005, que determina indeferimento de petição por insuficiência de documentação técnica obrigatória.
35. Entretanto, a empresa entende que, ao deixar de exarar exigência, a Agência descumpriu o art. 39 da Lei nº 9.784/99, visto que, se precisasse de alguma informação para subsidiar a decisão, deveria tê-lo solicitado, visto que qualquer justificativa infralegal, como é a RDC nº 204/2005, não pode violar a hierarquia das normas.
36. Relata que, em razão de tantos indeferimentos por conta da RDC nº 134/2003, a Agência fez publicar o Edital de Chamamento nº 02/2020, oportunizando apresentação de estudos, ficando clara a necessidade de tratamento isonômico para o caso análogo, ou seja, o indeferimento do pedido de renovação do medicamento similar Triazol.
37. Afirma que, nos termos do voto nº 113/2020, mesmo tendo tomado conhecimento dos argumentos suscitados e a apresentação do estudo de estabilidade em fase recursal, a GGREC entendeu que não caberia reconsideração para o item indeferido.
38. De acordo com o item 2.9 da RE nº 01/2005, todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar determinadas informações ou justificativas técnicas de sua ausência.
39. A empresa esclarece que a manutenção do teor especificado é geralmente parâmetro predominante na avaliação de estabilidade dos produtos farmacêuticos para fins de prazo de validade e que os resultados apresentados na petição inicial se encontravam dentro da especificação e não demonstraram decaimentos significativos. Nesse entendimento, avalia que não houve formação de produtos de degradação e o estudo apresentado atende a integra da monografia farmacopeica.
40. Embora, nos estudos de estabilidade, não tenha apresentado decaimento do teor do fármaco, o art. 12 da RDC nº 31/2010, que dispõe sobre estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, aponta que, quando a FB ou outro compêndio oficial apresentar monografia de determinado medicamento em que não estão

contemplados todos os ensaios necessários, o estudo deve ser complementado por ensaios de outro compêndio oficial.

41. Dessa forma, seguindo as normas vigentes, a empresa conduziu novos estudos de estabilidade, contemplando a respectiva degradação, ainda que a RDC nº 31/2010 seja aplicada apenas a estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo.
42. Quanto à documentação do fármaco, o entendimento para não reversão do indeferimento pela GGREC, foi o descumprimento do item 1.2.2 da RDC nº 17/2007 e a Recorrente defende-se, argumentando que cumpre integralmente as normas aplicáveis, esclarecendo que a documentação está anexada ao expediente nº 0177151/17-0, referente ao DMF (Drug Master File), contendo as informações referente ao fármaco.
43. Assim, entendeu não ter havido descumprimento da legislação vigente, tendo em vista o inciso I do art. 2º da RDC nº 204/2005, o qual define que aditamentos permitem apresentação de documentos antes da finalização do processo administrativo e que eles estavam disponíveis para avaliação.
44. A Recorrente entende ter apresentado os documentos em fase recursal e as devidas justificativas, expondo os fundamentos do pedido de reexame à GGREC, para que as questões sejam imediatamente sanadas, evitando, assim, instar a Diretoria Colegiada a fazê-lo.
45. Diante do exposto, a empresa requer que a decisão ora impugnada seja reconsiderada por essa Gerência Geral, deferindo o pedido de renovação do registro do medicamento.

VI. ANÁLISE

46. Após análise do recurso interposto contra o indeferimento, a GGREC, em sua análise, reconsiderou os itens de indeferimento referentes à ausência de CBPF e estudos de bioequivalência, ficando superados tais itens de indeferimento.
47. Serão objeto de debate, portanto, os itens de indeferimento relacionados à documentação do fármaco e aos estudos de estabilidade.
48. No que diz respeito à documentação do fármaco, a área técnica apresentou entendimento de que segundo a Resolução - RDC nº 134/2003, em seu art. 1º, por ocasião da primeira renovação de registro, todos os detentores de registro de medicamentos deveriam enviar relatórios de produção e controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos.
49. Considerou que o regulamento específico citado seria a Resolução - RDC nº 17/2007, que trata da regulamentação técnica específica para medicamento similar, deve ser enviada a documentação contemplada no item 1.2.2 (documentação do fármaco).
50. No entanto, tal item da Resolução – RDC nº 17/2007 diz respeito a Registro e não a Renovação de registro, de modo que não há como se exigir o cumprimento de um item referente a registro, numa renovação de registro, sem que fosse emitida uma exigência.
51. A resolução atualmente vigente, que trata de renovação de registro de medicamentos, a Resolução - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências, determina a apresentação da seguinte documentação:

CAPÍTULO VI - DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO

Art. 43. Para efeito de renovação do registro do medicamento na Anvisa, todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar:

- I - formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados;*
- II - comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária-TFVS e*

respectiva Guia de Recolhimento da União-GRU, ou isenção, quando for o caso;
III - sumário executivo em português referente ao período de cinco anos do Relatório Periódico de Farmacovigilância do mesmo período; e
IV - documento comprobatório de venda no último quinquênio de vigência do registro, contendo os números das notas fiscais emitidas no Brasil e a relação de estabelecimentos compradores em um mínimo de 1 (uma) nota fiscal emitida no País, por forma farmacêutica e concentração.

Parágrafo único. No caso de laboratórios oficiais, deverá ser apresentada justificativa de não comercialização quando não houver a produção do medicamento no período referido no inciso IV.

52. Portanto, a apresentação da documentação aqui tratada também não faz arte do rol de documentos a serem apresentados na legislação vigente. Como a área técnica entendeu necessária a apresentação da documentação, deveria ter sido emitida exigência para tal fim.
53. Em relação à não apresentação do relatório de estudo de estabilidade (quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente, plano de estudo: material, métodos, desenho e cronograma, descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados e dureza), a área técnica entendeu que a Recorrente descumpriu o item 2.9 da Resolução - RE nº 01/2005.
54. A Recorrente alegou que não encaminhou a quantificação de produtos de degradação e o método analítico correspondente, pois os resultados não demonstraram decaimentos significativos e que antes de concluir a análise do pedido de renovação, já havia iniciado um novo estudo de estabilidade, contemplando o item de degradação.
55. Da mesma forma que no item anterior de indeferimento, a Resolução – RDC nº 17/2007 e a Resolução – RDC nº 60/2014, que a revogou, não exigem expressamente a apresentação de um relatório de estabilidade completo na renovação de Registro.
56. A documentação necessária para renovação de registro prevista pela Resolução – RDC nº 60/2014 já foi citada anteriormente. De acordo com Resolução – RDC nº 17/2007:

IV - DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR

1. Critérios e condições para renovação de registro

Para a renovação de registro de medicamento similar, a empresa deverá apresentar a seguinte documentação:

(...)

1.11 Resultados conclusivos de estudos de estabilidade de longa duração, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.

5. DA ADEQUAÇÃO

5.1. É obrigatória a apresentação de estudos de estabilidade no momento da primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução caso este estudo não conste do dossiê do registro, mesmo que conduzidos de acordo com os parâmetros vigentes quando do início dos estudos.

57. Observa-se que não há menção a um relatório de estabilidade completo, mas a apresentação de resultados. Ainda, era obrigatória a apresentação na primeira renovação de registro após a publicação da Resolução – RE nº 01/2005, sendo que aqui tratamos da segunda renovação de registro. Portanto, caso a área técnica entendesse que o relatório completo de estabilidade, com as informações mencionadas no indeferimento, era imprescindível à análise, deveria ter exarado exigência para tal fim.
58. Em relação aos estudos de degradação, não foi analisada pela área técnica a alegação da empresa de que a metodologia de teor era suficiente para atestar a ausência de degradação. O indeferimento se ateve à ausência de resultados.
59. No que diz respeito ao método, ele faz parte do relatório de estabilidade que não é de

- apresentação obrigatória no momento, conforme já debatido.
60. Além disso, a empresa informa que conduziu novos estudos de estabilidade, contemplando a respectiva degradação e os apresentou antes da decisão do primeiro recurso.
 61. Portanto, diante da ausência de exigência para apresentação de documentação não prevista em legislação para a petição e pelo fato de a empresa ter apresentado novo estudo de estabilidade, o item de indeferimento deve ser reavaliado.
 62. Destaca-se que o presente voto trata da renovação de registro protocolada em 2012 e no processo já consta a renovação de registro do ano de 2017.

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

63. 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.
64. 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 15/09/2021, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1602020** e o código CRC **7E6B2B6E**.