

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria

VOTO Nº 010/2019/DIRE3/ANVISA

Processo nº: 25351.127977/2006-18

Empresa: Pharmascience Indústria Farmacêutica Eireli

CNPJ: 25.773.037/0001-83

Medicamento: Valerinati (Valeriana officinalis L.)

Forma farmacêutica: comprimido revestido

Expediente nº: 0551749/18-4

Relator: RENATO ALENCAR PORTO

1. Relatório

Trata-se de recurso administrativo interposto em razão do indeferimento da petição de renovação de registro de medicamento fitoterápico referente ao produto Valerinati (*Valeriana officinalis* L.), comprimido revestido, protocolizado sob expediente nº 1115342/15-3, em 18/12/2015.

Foram emitidas 3 (três) Notificações de Exigência, expedientes nº 0309155/17-4 de 24/02/2017, nº 1924306/16-5 de 14/06/2016 e nº 2130510/17-2 de 20/10/2017.

Em 11/06/2018, foi publicada, na edição 110/2018 do Diário Oficial do União (DOU), por meio da Resolução Específica (RE) nº1466, de 07/06/2018, o indeferimento da petição anteriormente citada.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 10/07/2018, sob o expediente nº 0551749/18-4.

Foi emitido o Despacho de Não Retratação pela Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais (GMESP) em 13/07/2018.

O julgamento do recurso foi prorrogado até 06/01/2019, nos termos do art. 15, §§ 4º e 5º, da Lei nº 9.782/99, conforme Despacho do Diretor-Presidente nº 218/2018.

Em 26/11/2018 o recurso foi sorteado para a relatoria deste Diretor.

Conforme Parecer nº 341/2018 - COREC/GGMED, os motivos do indeferimento referem-se à não apresentação da documentação exigida pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 26/2014, referente ao fabricante do insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) aprovado, necessária para a renovação de registro do medicamento fitoterápico VALERINATI.

Por se tratar da primeira renovação de registro do medicamento ocorrida após a vigência da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 26, de 2014, foram exaradas três exigências técnicas com o objetivo de definir o enquadramento do fitoterápico nas categorias de Medicamento Fitoterápico (MF) ou Produto Tradicional Fitoterápico (PTF), bem como apresentar a documentação para adequação do controle de qualidade dos insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV) e do produto acabado.



Terceira Diretoria

Em relação ao controle de qualidade dos insumos ativos e produto acabado na primeira exigência (1924306/16-5) exarada, foram solicitados os laudos de análise da droga e do derivado vegetal (extrato seco das raízes de *Valeriana officinalis* L.). No cumprimento a essa exigência, a empresa apresentou os laudos do fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) Finzelberg, sendo esse fabricante diferente do fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) aprovado, declarado no registro, Opção Fênix/ Shanghai Freeman.

Dessa forma, foi requerido, em uma segunda exigência (0309155/17-4), que a empresa informasse o expediente e a data de protocolo da petição de alteração do fabricante do insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), bem como que enviasse o comprovante de deferimento dessa alteração e, caso a empresa não dispusesse de tal comprovação, deveria enviar toda a documentação necessária para a adequação e renovação de registro do medicamento, referente ao fabricante aprovado. Ao cumprir tal exigência a empresa informou que havia protocolado petição de “Solicitação de correção de dados na base” (expediente nº 1381878/17-3), no intuito de corrigir o fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) de Opção Fênix para Finzelberg, justificando que houve uma confusão entre os conceitos de “fornecedor” e “fabricante” do insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), e argumentando que a empresa Finzelberg, do grupo Martin Bauer, sempre foi o fabricante de seu insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV).

No entanto, a área verificou na página 221 do processo de registro que o certificado de análise enviado, referente ao extrato seco de Valeriana utilizado no medicamento Valerinati, foi emitido pela empresa Shanghai Freeman, sendo, portanto, este o fabricante de IFAV aprovado no registro do medicamento. Por esse motivo, a solicitação de correção de dados na base não foi anuída, e foi emitida nova exigência técnica referente ao fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) aprovado.

No cumprimento à exigência, a empresa confirmou que o fabricante aprovado no registro era Shanghai Freeman e não Finzelberg, diferente do afirmado na solicitação de correção de dados na base. A recorrente reconheceu que, desde o ano de 2010, o fabricante do insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) utilizado é a empresa Finzelberg, do grupo Martin Bauer. Para comprovação dessa informação, apresentou os estudos de estabilidade acelerada e longa duração, constantes das petições de alteração de excipiente (expediente nº 936493/10-5, protocolado em 10/12/2010) e renovação de registro (expediente nº 768690/10- 1, protocolado em 15/12/2010). Esses estudos foram realizados com o produto acabado Valerinati, lote DF 031110-3 e, de acordo com os laudos analíticos apresentados no recurso, o lote em questão foi produzido com insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) fornecido pela empresa Finzelberg. Destaca-se que a renovação de registro teve sua aprovação publicada em 08/08/2011 e, apesar de ter sido analisada em conjunto com a renovação, a aprovação da alteração de excipiente só foi publicada em 19/05/2014.

Ainda no cumprimento à exigência, a empresa alegou que, em 2010, a regulamentação vigente era o Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamentos Pós-Registro de Fitoterápicos disposto na Resolução Específica RE nº 91/2004. Dessa forma, a alteração do fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) de Shanghai Freeman para Finzelberg não se enquadrava em nenhuma das alterações/inclusões pós-registro descritas nos normativos. Assim, não houve solicitação de inclusão do fabricante Finzelberg para o insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), já que a empresa considera que somente a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38/2014 passou a determinar o protocolo e aprovação da alteração ou inclusão do fabricante da matéria prima vegetal. Apesar de considerar



não haver exigência legal, a empresa apresentou a documentação solicitada para alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal, descrita no Art. 83 da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38/2014, vigente atualmente.

Em relação à afirmação de que não havia especificamente código de assunto referente à inclusão de fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) na antiga norma de fitoterápicos, Resolução Específica RE nº 91/2004, a área técnica considerou que não foi a norma atualmente vigente, Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38/2014, que trouxe a obrigatoriedade de peticionamento de alteração de fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV). Justifica sua argumentação nas considerações gerais da Resolução Específica RE nº 91/2004, que prevê que para casos de alterações e inclusões não previstas na norma ficaria a critério da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabelecer os testes e a documentação a serem apresentados.

Assim, como a empresa não apresentou documentação que comprovasse existência de petição de alteração de fabricante, ou outra equivalente, deferida anteriormente, bem como não enviou os documentos necessários referentes ao fabricante aprovado, a área técnica **não** avaliou os demais documentos que instruíram a petição e **indeferiu** a renovação.

No recurso, a recorrente discorre sobre os princípios do direito administrativo, a importância da fitoterapia, a indicação de ansiolíticos para crianças, a possibilidade de ser mantido apenas um medicamento contendo como insumo ativo a valeriana no mercado e sobre ter tido pedido de reunião negado pela área técnica. Em sua defesa, a recorrente não trouxe qualquer explicação relacionada ao motivo do indeferimento, apenas informou que *“no dia 10/07/2017, sob o expediente 0134542/18-7, comunicou que fabricante aprovado no registro era Shanghai Freeman e não Finzelberg.*

2. Análise

Em relação ao uso de ansiolíticos por crianças, na página 26 do presente recurso, a empresa apela que nos tempos atuais o distúrbio do sono aflige mais as crianças do que os adultos e questiona se o indeferimento realmente foi o melhor procedimento administrativo, pois passaríamos a expor as crianças ao tratamento de drogas sintéticas.

Em seu parecer, a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) esclarece que verificou no cadastro do produto no Datavisa, que o uso aprovado do medicamento Valerinati é “USO ADULTO”. Assim, considera que o indeferimento da renovação do medicamento em questão não impactaria no uso de medicamentos ansiolíticos para o público infantil. Essa Relatoria constatou, ainda, que nas bulas do medicamento presentes nas petições de Notificação de Alteração de Texto de Bula, expediente 312607/11-2 e na presente renovação de registro do medicamento expediente 1115342/15-3, consta a seguinte advertência: *“Este medicamento é contra-indicado para menores de 12 anos de idade”*. Assim, concordo com a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) que não há razão técnica para a argumentação trazida pela empresa.

Quanto a ser mantido no mercado apenas um medicamento contendo como insumo ativo a valeriana, a recorrente afirma que, ao realizar busca no site da Anvisa, verificou a existência de uma única empresa com registro ativo, o que provocaria o monopólio do mercado, contrariado a função do estado de fomentar a concorrência e acessibilidade da população a

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria

medicamentos de baixo custo. Afirma, ainda, que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vem praticando atos contrários ao que determina a Constituição Federal de 1988, pois nenhum produto até o presente momento teve publicado no Diário Oficial da União a renovação por mérito.

A Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) afirma que, em pesquisa realizada na base de dados da Anvisa (Datavisa), base de dados que reúne os registros da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 01/11/2018, foram encontrados nove registros válidos de fitoterápicos com a mesma espécie vegetal e pertencentes à mesma classe terapêutica (ansiolíticos simples) que o fitoterápico em questão. Cita, também, que vários produtos já tiveram renovação por mérito publicada. Assim, conclui que os argumentos quanto a esses itens não podem prosperar. **Estando de acordo com o entendimento dessa relatoria.**

Em relação às solicitações de reunião, a requerente declara que *“solicitou diversas reuniões a esta d. autarquia porém não teve sucesso em nenhuma das solicitações”*. No documento apresentado pela empresa para confirmação das solicitações, consta apenas 1 (um) protocolo de solicitação de reunião que foi recusado.

De acordo com a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) não houve uma simples recusa da reunião, a empresa não seguiu a orientação para agendamentos a serem realizados com a Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais (GMESP), disponível por meio do link: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2501251/Nota+sobre+agendamento+GMESP.pdf/cda4d520-cca7-44d1-b547-881859f22e90> e recebeu a seguinte resposta à solicitação de reunião:

“Protocolo 24494 – Prezados senhores, de modo poder atendê-los de forma mais efetiva, solicitamos que reenviem a solicitação com maiores informações. Peço que enviem um histórico dos acontecimentos, com os devidos esclarecimentos.”

A Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) ressalta, ainda, que a recusa de uma reunião não impede que seja realizada uma nova solicitação por parte da empresa e que a recorrente não pode alegar falta de oportunidade para explicações, uma vez que foram emitidas 3 exigências técnicas (expedientes nº 1924306/16-5, 0309155/17-4 e 2130510/17-2), oportunizando a apresentação da documentação faltante.

Para fundamentar a manutenção do indeferimento, a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) argumenta que havendo necessidade de serem modificadas as características aprovadas no registro de produto farmacêutico tecnicamente elaborado, a empresa deveria solicitar a competente permissão ao Ministério da Saúde, instruindo o pedido conforme o previsto no regulamento da Lei nº 6.360/1976. Justifica que a Resolução Específica RE nº 91/2004, embora não detalhasse todos os assuntos atualmente presentes na Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38/2014, trazia uma ressalva nas considerações gerais do seu anexo, tratando de petições de assuntos não explicitamente previstos. Assim, todas as alterações deveriam ser informadas à Anvisa, a qual estabeleceria os testes e documentação que a empresa deveria apresentar para comprovar a possibilidade de mudança, de modo a garantir a continuidade da qualidade, segurança e eficácia do produto conforme deferido no registro.

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria

Reforça que o fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), Finzelberg, nunca esteve aprovado para o fitoterápico Valerinati e, apesar das diversas oportunidades, a empresa não apresentou os testes necessários, exigidos pela RDC 26/2014, para comprovar a qualidade do produto com o fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) aprovado. Assim, conclui que não houve erro na análise técnica, conforme parágrafo único do art. 2º da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 204/2005, que prevê que a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados enseja o indeferimento do pleito.

A Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (Corec) sugere, ainda que ao fim da discussão do recurso seja informada à área de inspeção da Anvisa que instaure processo administrativo contra a ilegalidade cometida, já que a modificação não autorizada do medicamento registrado constitui infração sanitária prevista no Art. 10 da Lei 6437/77, bem como, é crime de caráter hediondo, tipificado pelo Art. 273 do Código Penal Brasileiro.

Diante de todo o exposto, essa Relatoria considera que a argumentação trazida pela empresa no recurso não esclarece, nem agrega informação para o caso em tela. No entanto, há que se discordar do indeferimento da petição de renovação do medicamento Valerinati, conforme discussão apresentada a seguir.

As petições de alteração de excipiente e renovação de registro, expedientes nº 936493/10-5 e 768690/10- 1, protocolados em dezembro de 2010, instruídas com testes com o medicamento fabricado com o insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) produzido pela empresa Finzelberg, do grupo Martin Bauer, foram aprovadas pela Anvisa em 2011.

O guia, publicado pela resolução RE nº 91/2004, para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos da etapa de pós-registro de medicamentos fitoterápicos e estabelece a documentação e os ensaios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), não especificava o assunto alteração/inclusão de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), mas em suas considerações gerais trazia as seguintes determinações:

1. Considerações gerais

Esse guia tem por objetivo classificar as alterações e inclusões da etapa de pós-registro de medicamentos e estabelecer a documentação e os ensaios exigidos pela ANVISA.

Todas as alterações e inclusões devem ser aprovadas pela ANVISA previamente à sua realização por parte do fabricante.

Cada alteração, inclusão, notificação e cancelamento devem ser apresentada separadamente, acompanhada da documentação pertinente.

Nos casos de alterações e inclusões não previstas neste Guia ou que não satisfaçam a algum dos critérios estabelecidos, fica a critério da ANVISA estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados. (grifo nosso)

A Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38/2014, resolução vigente que dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria

tradicionais fitoterápicos, classifica como modificação pós-registro de implementação imediata a alteração ou inclusão de fabricante da matéria prima vegetal:

Seção II - Da alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal

Art. 86. A alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal poderá ser implementada imediatamente após a data de protocolo da petição.

No último cumprimento de exigência protocolado, a empresa apresentou a documentação requerida, no Art. 83 da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38/2014, para a petição de mudança ou inclusão de fabricante ou de local de fabricação da matéria-prima vegetal usada como ativo em um produto já registrado. Esses documentos não foram analisados pela área técnica.

Assim, considerando que a legislação Resolução Específica RE nº 91/2004 não especificava como seria implementada modificação pós-registro a alteração/inclusão de fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV); que a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 38/2014 classifica essa petição como implementação imediata, que a Anvisa aprovou documentação com o medicamento produzido com o insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) da empresa Finzelberg em 2011, e que no cumprimento de exigência a empresa apresentou a documentação solicitada para o fabricante Finzelberg, essa relatoria considera que a área técnica deveria ter permitido a adequação do registro do medicamento, solicitando que a empresa protocolasse a petição de alteração/inclusão de fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV).

Assim, não é razoável o indeferimento da renovação devido a não apresentação dos documentos, referentes ao fabricante de insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) aprovado, já que desde 2010 a empresa não utilizava mais esse fabricante.

Destaca-se, entretanto, que essa relatoria entende como necessário o protocolo de solicitação para a alteração do fabricante do insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV). Por esse motivo e, considerando, ainda, que, a recorrente admitiu que, na petição de correção de dados na base (expediente nº 1381878/17-3), as informações declaradas são diferentes do praticado anteriormente pela empresa, o caso em questão deve ser encaminhado para a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) para que se abra investigação que avalie a ocorrência de infrações sanitárias cometidas, conforme determinado na Lei 6.437/77:

Art. 10 - São infrações sanitárias:

(...)

XVI - Alterar o processo de fabricação dos produtos sujeitos a controle sanitário, modificar os seus componentes básicos, nome, e demais elementos objeto do registro, sem a necessária autorização do órgão sanitário competente: Pena - advertência, interdição, cancelamento do registro, da licença e autorização, e/ou multa.

3. Voto

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Terceira Diretoria

Voto por DAR PROVIMENTO ao recurso e pelo retorno da petição para análise nos termos desse voto, com o encaminhamento do caso à Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) para que se proceda investigação em processo específico das infrações cometidas, conforme postulado pela Lei 6.437/77.

Brasília – DF, 14 de janeiro de 2019.



RENATO ALENCAR PORTO
Diretor