

VOTO nº 28/2019/DIRE2/ANVISA**ROP 009/2019****Itens 3.4.6.1, 3.4.6.2 e 3.4.6.3****Recorrente:** CIMED Indústria de Medicamentos LTDA**CNPJ:** 02.814.497/0001-07**Expediente do recurso:** 0794973/18-1**Medicamento:** Glicazida – medicamento genérico. Matriz.**Recorrente:** CIMED Indústria de Medicamentos LTDA**CNPJ:** 02.814.497/0001-07**Expediente do recurso:** 0798297/18-6**Medicamento:** Glicamed (gliclazida) - medicamento similar. Clone.**Recorrente:** 1Farma Indústria Farmacêutica Ltda**CNPJ:** 48.113.906/0001-49**Expediente do recurso:** 0798332/18-8**Medicamento:** Glicazida – medicamento genérico. Clone.

Ementa. Recurso administrativo. Indeferimento da petição de registro do medicamento genérico gliclazida. Ausência do relatório de desenvolvimento do método de dissolução. Não realização de ensaio de produtos de degradação durante a avaliação do estudo de fotoestabilidade.

1. Relatório

01. Tratam-se de recursos administrativos contra a decisão de indeferimento da petição de registro de **medicamento matriz glicazida** (comprimido de liberação modificada) **e de seus respectivos clones**.
02. O indeferimento dos pedidos foi publicado em **16/07/2018**, por meio da Resolução Específica - RE nº 1.843, de 12/07/2018. Na mesma data, a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) emitiu Ofícios, dando conhecimento às empresas sobre os motivos de indeferimento.
03. As negativas dos pedidos foram dadas de forma sumária e sem a expedição de quaisquer exigências.

04. Em 10/08/2018 foram interpostos os competentes recursos administrativos. E em 18/09/2018 a área técnica emitiu o **Despacho de Não Retratação**, com exceção do que dizia respeito ao desvio-padrão que restou superado pela GRMED.
05. Assim, os **motivos de indeferimento** pela área técnica foram:
- i) a não apresentação do relatório de desenvolvimento do método de dissolução do produto acabado; e
 - ii) a não realização do ensaio de produtos de degradação durante a avaliação do estudo de fotoestabilidade.
06. As Recorrentes, por sua vez, sustentam no apelo recursal que:
- a) que em nenhum momento descumpriu a RDC nº 16/2007, pois teria apresentado todos os documentos nela previstos e na Relação de Documentos de Instrução; e
 - b) que juntaram uma Avaliação de Degradação realizada através do método de Doseamento, onde se constatou a ausência dos picos secundários (degradantes) identificados no estudo de estresse conduzido durante a validação da metodologia analítica, não existindo motivação para o indeferimento sumário do processo.
07. Eis breve relato do necessário, passo a análise.

2. Análise

08. Inicialmente, cabe esclarecer que, conforme definição da RDC 31/2014, uma *petição primária clone* é uma petição simplificada, vinculada ao relatório técnico e clínico de uma **petição primária matriz**, que deve contar com as mesmas formas farmacêuticas, concentrações e apresentações válidas, resultantes do deferimento das petições primária e secundárias matriz.
09. E, justamente por serem petições vinculadas, a referida norma prevê que na solicitação de registro de medicamento objeto de petição primária clone, **a Anvisa deverá emitir a mesma manifestação exarada no processo matriz** (parágrafo único do art. 15 da RDC nº 31/2014).

10. Portanto, o indeferimento do pedido de registro do medicamento matriz, consequentemente, implica no indeferimento dos registros dos respectivos clones. Dessa forma, analisarei o pleito do medicamento matriz, pois o que viermos a decidir para esse, automaticamente, produzirá efeito nos outros dois processos clone.

2.1. Quanto ao relatório de desenvolvimento do método de dissolução.

11. De plano, informo que o processo objeto do presente recurso foi protocolado em 01/09/2014, ou seja, os critérios e a documentação mínima necessária para o registro de medicamentos genéricos à época eram estabelecidos pela **RDC nº 16/2007**.

12. No entendimento da área técnica, a Recorrente deveria ter instruído o processo com o relatório de desenvolvimento do método de dissolução, uma vez que, considerando as diretrizes da RDC nº 31/2010, este estudo estaria relacionado ao perfil de dissolução comparativo preconizado no subitem 11.4.3, item III do Anexo da RDC nº 16/2007.

13. Ocorre que, o perfil de dissolução comparativo citado no dispositivo retromencionado deve ser apresentado apenas quando houver dois ou mais fabricantes de IFA. O que não ocorre no presente caso.

14. A Recorrente pleiteou **tão-somente um fabricante de IFA** para o medicamento em questão, razão pela qual não há que se falar em perfil de dissolução comparativo entre lotes produzidos com IFA de diferentes fabricantes. **O que, por si só, afasta a alegação da área técnica de que o referido relatório deveria ter sido apresentado na submissão inicial do processo de registro.**

15. De toda sorte, concordo com o argumento da Recorrente de que o referido documento **não integrava em 2014 a documentação mínima necessária para o registro de medicamentos genéricos** estabelecida na RDC nº 16/2007 e, por óbvio, **também não integrava a Relação de Documentos de Instrução elabora pela própria Anvisa.**

16. Assim, a área técnica faltou com os princípios da razoabilidade e da proporcionalidade ao indeferir, de plano, o processo de registro sem realizar a análise

integral da documentação submetida pela Recorrente (inclusive do Estudo de Bioequivalência) e, principalmente, sem emitir uma Notificação de Exigência solicitando a informação complementar.

17. Não nego a importância do relatório de desenvolvimento do método de dissolução e da comprovação do poder discriminativo deste método, visto que um ensaio adequado no controle de qualidade/estabilidade garantirá que a equivalência terapêutica atribuída ao biolote por meio do estudo de bioequivalência seja extrapolada para todos os outros lotes do medicamento genérico e durante todo o prazo de validade do produto.
18. No entanto, o referido relatório **somente passou a ser obrigatório a partir da vigência da RDC nº 60/2014 (em 11/01/2015)**, momento em que se revogou a RDC nº 16/2007. Antes disso, expedia-se uma Notificação de Exigência para que as empresas o apresentassem, por se tratar de requisito regulatório importante.
19. Além disso, a Recorrente informou ainda em razão do lapso temporal entre o protocolo do processo de registro e a análise do mesmo, protocolou dois aditamentos (0886745/14-3 e 0564971/18-4), sendo este último de 13/07/2018, ou seja, 03 dias antes da publicação do indeferimento.
20. Entre os documentos e atualizações juntados no aditamento, encontra-se um Relatório de Desenvolvimento referente ao ensaio de dissolução (DAM RV 043 12 – Versão 2.0), **o qual não foi avaliado pela área técnica, sob a alegação de que essa já teria indeferido o processo sem a sua análise integral e sem a emissão de exigência.**
21. Tal situação não merece prosperar, uma vez que, de acordo com o art. 38 da Lei nº 9784/1999, que regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal, o interessado poderá, na fase instrutória e antes da tomada da decisão, juntar documentos e pareceres, requerer diligências e perícias, bem como aduzir alegações referentes à matéria objeto do processo.

22. O § 2º do citado dispositivo afirma que somente poderão ser recusadas, mediante decisão fundamentada, as provas propostas pelos interessados quando sejam ilícitas, impertinentes, desnecessárias ou protelatórias.
23. Deste modo, ponderando que a documentação não se enquadra nas situações descritas, **julgo imprescindível que os relatórios sejam considerados para análise da petição de registro do medicamento matriz.**
24. Por fim, registro que a Recorrente submeteu aditamento ao Recurso Administrativo através do expediente nº 0966549/18-8, em 01/10/2018, no qual suscita que na Reunião Ordinária Pública (ROP) nº 18, ocorrida em 14/08/2018, essa Diretoria Colegiada reconsiderou um indeferimento de petição de Registro de Medicamento Genérico da empresa 1Farma (processo nº 25351.573708/2017-08), pertencente ao GRUPO CIMED, em situação análoga a ora analisada.
25. Neste sentido, enviou uma cópia do Voto nº 052/2018/DIMON/ANVISA do Diretor Relator Willian Dib, consubstanciado no entendimento da COREC, que afirmava a necessidade de se exarar exigência para solicitar documentação referente ao controle de qualidade do fármaco pelo seu fabricante, **visto não ser essa uma obrigatoriedade da RDC 60/2014.**
26. E, no tocante ao perfil de dissolução comparativo e ensaio de dissolução, tomando por base o princípio da razoabilidade, o Diretor Relator entendeu pelo **retorno à área técnica para a conclusão da análise de documentação** anteriormente apresentada, decisão essa acompanhada pelos demais Diretores.
27. Em que pese a similaridade entre os temas (método de dissolução), penso que a ausência de razoabilidade para o indeferimento, no caso em tela, **é ainda mais evidente que o ocorrido na ROP citada.**
28. Isso porque a decisão de indeferimento se deu sem a análise integral da documentação submetida, bem como sem a emissão da Notificação de Exigência, alicerçada em documento que sequer era obrigatório segundo a RDC nº 16/2007 vigente na data do protocolo.

29. Superados os motivos relacionados ao perfil de dissolução comparativo, passemos ao segundo motivo de indeferimento.

2.2. Quanto a não realização de ensaio de produtos de degradação durante a avaliação do estudo de fotoestabilidade.

30. A área técnica alegou que a formação de produtos de degradação é uma das principais consequências da ação fotolítica sobre o produto, razão pela qual **a ausência do referido ensaio retira o principal objetivo do estudo de fotoestabilidade.**

31. A Recorrente afirma que os estudos de fotoestabilidade submetidos no processo continham uma Avaliação de Degradação realizada através do método de Doseamento, onde se constatou a ausência dos picos secundários (degradantes), identificados no estudo de estresse conduzido durante a validação da metodologia analítica, não existindo motivação para o indeferimento sumário do processo.

32. Ressalto que o estudo de fotoestabilidade é um estudo adicional preconizado no item 2.7 do anexo da Resolução-RE nº 1/2005 para avaliar se há degradação do fármaco quando o medicamento é exposto diretamente à luz ou se a embalagem primária é capaz de proteger uma formulação fotoinstável. Ao final do período de exposição à luz, as amostras devem ser avaliadas quanto a quaisquer alterações nas propriedades físicas, teor do fármaco e níveis dos produtos de degradação.

33. De fato, corroborando com a alegação da Recorrente, os estudos de fotoestabilidade submetidos no processo (expediente nº 0727880/14-2, págs. 2710-2908) contêm uma avaliação de produtos de degradação, na qual a Recorrente verifica a formação de picos secundários nos cromatogramas das amostras expostas à luz.

34. Neste sentido, o resultado “conforme” indicado para as amostras expostas sugere que a Recorrente não observou picos secundários nos cromatogramas que poderiam ser atribuídos aos produtos de degradação.

35. Assim, ainda que esta avaliação de produtos de degradação possa parecer precária, ela é suficiente para desconsiderar a alegação contida no indeferimento de

que a Recorrente não avaliou os produtos de degradação durante o estudo de fotoestabilidade, muito menos que deixou de juntar documento obrigatório no momento do protocolo do registro.

36. No mesmo aditamento referenciado no motivo de indeferimento anterior, a Recorrente apresentou novos estudos de fotoestabilidade, antes da publicação do indeferimento, os quais não foram analisados pela área pelo mesmo motivo.

37. Dessa forma, tal como dito já foi dito, o fato de não ter sido analisado na íntegra o processo pela área, bem como de não ter sido emitida uma Notificação de Exigência, **demonstra a ausência de razoabilidade e proporcionalidade** na condução da análise do processo de registro.

3. Voto

38. Considerando o exposto, *com fundamento no art. 38 da Lei nº 9784/1999; no parágrafo único do Art. 15, da RDC nº 31/2014, bem como nos princípios da razoabilidade e proporcionalidade*, voto por **CONHECER e DAR PROVIMENTO** aos recursos de expedientes nº 0794973/18-1, 0798297/18-6 e 0798332/18-8, **determinando o retorno dos autos para que a área técnica proceda a análise completa dos seus respectivos dossiês.**

39. É como voto Senhor Presidente.



Assinatura Recuperável

X 

Alessandra Bastos Soares

Diretoria - Segunda Diretoria

Assinado por: laryssa.brito@anvisa.gov.br