

**VOTO Nº 161/2020/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.188825/2002-68

Expediente nº 552962/20-0

Analisa recurso interposto sob expediente nº 552962/20-0 pela empresa Belfar Ltda. Apresentação dos estudos de estabilidade em desacordo com o preconizado pela Resolução RE nº 01/2005, visto que no relatório de validação apresentado para as metodologias de análise de teor dos princípios ativos no produto acabado, foram utilizados padrões secundários, sendo que existiam substâncias de referência oficializadas à época da avaliação. CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto.

Empresa: Belfar Ltda.

CNPJ: 18.324.343/0001-77

Medicamento: Oncibel (acetonida de triancinolona, sulfato de neomicina, gramicidina e nistatina)

Relator: RÔMISON RODRIGUES MOTA

1. DO RELATÓRIO

Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 552962/20-0 pela empresa Belfar Ltda em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC[1], que decidiu negar provimento[2] ao recurso de 1ª instância[3] que solicitava a reconsideração do indeferimento[4] da petição de Renovação de Registro do Medicamento Similar Oncibel[5] protocolado em 26/04/2010.

Não foi exarada notificação de exigência. O indeferimento do pleito se deu por ausência de Relatório de Incidência de Reações Adversas e Ineficácia Terapêutica do medicamento, pela ausência das especificações e métodos analíticos utilizados no controle de qualidade da embalagem primária do medicamento e dos acessórios e pela utilização de padrões não adequados na validação de metodologias analíticas. Em 29/10/2013 a empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 0847143136.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão citada em 07/11/2013, sob o expediente nº 0943528/13-0. Entendendo que a argumentação e a documentação peticionada no recurso foi insuficiente para reverter a decisão inicial de indeferimento, a área técnica emitiu o Despacho de Não Retratação em 04/12/2013. A GGREC conheceu e avaliou em segunda instância administrativa o recurso, decidindo por negar provimento a ele, decisão que consta publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 13/04/2020[6].

A GGREC comunicou a referida decisão à empresa, por meio de Ofício[7], ao qual fora anexado o Voto nº 144/2020/CRES1/GGREC. Diante da decisão da GGREC a Belfar Ltda., interpôs, em 15/05/2020, o recurso administrativo[8] à Diretoria Colegiada.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 124/2020.

2. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

Quanto à admissibilidade do presente recurso, verifica-se o atendimento aos pressupostos objetivos e subjetivos conforme determina a legislação vigente, havendo previsão legal para o recurso administrativo e sendo este tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a ANVISA, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. O atendimento aos pressupostos ora mencionados se fundamenta no Art. 63 da Lei nº 9.784/1999, Art. 6º e Art. 8º da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 266/2019, Art. 38 do Anexo I da RDC nº 255/2018 e § 3º do Art. 3º da Lei nº 13.411/2016.

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Em seu recurso de 2ª Instância, a Recorrente inicialmente menciona que a empresa possui 40 (quarenta) anos de atuação no mercado nacional, contando com vasto portfólio de produtos que têm demonstrado ser seguros, eficazes e com qualidade. Alega que peticionou a renovação do medicamento Oncibel em 26/04/2010, sendo que somente em 28/10/2013, três anos após o protocolo, teve ciência da decisão do indeferimento de seu pedido.

A Requerente informa que protocolou recurso de expediente nº 0943528/13-0, no qual fundamentou sua decisão de utilizar os Padrões SIGMA, na validação dos métodos analíticos, e anexou documentos que julgou relevante, dentre eles: o relatório de farmacovigilância que comprovava a qualidade, segurança e eficácia do produto, as especificações e método de análise das embalagens primárias, de modo a ratificar o entendimento da Recorrente, visando a permanência do produto no mercado.

Informa que recebeu, com grande surpresa, o ofício, com base no voto nº 144/2020, informando que não foi comprovado a ilegalidade no ato recorrido, nem erro técnico, decidindo-se pelo não provimento de seu recurso. A empresa não admite o indeferimento, pois entende que os motivos poderiam ter sido sanados por eventual notificação de exigência e cita o art. 39 da Lei nº 9.784/99:

Art. 39. Quando for necessária a prestação de informações ou a apresentação de provas pelos interessados ou terceiros, serão expedidas intimações para esse fim, mencionando-se data, prazo, forma e condições de atendimento.

Afirma que foi acertada a decisão da GGREC que desconsiderou a ausência do relatório de farmacovigilância e que a comprovação de atendimento aos requisitos e recomendações requeridas para serem consideradas substâncias químicas de referência, é um tema de ampla discussão, tendo diversos posicionamentos existentes.

Alega que o padrão SIGMA é um padrão de alto grau de pureza, tal como o padrão primário e, portanto, possui a confiabilidade que se pretende, não podendo ser admitido que ele não seja considerado por essa Agência, na medida em que impede que vários produtos permaneçam no mercado, visto que há grande dificuldade de aquisição do padrão primário, principalmente em grandes quantidades.

De acordo com a empresa, a decisão proferida deixou de analisar o caso de acordo com a realidade da época, 2010, quando, segundo a Recorrente, era complicada a aquisição de padrões primários, já que não havia tanta facilidade de locomoção e comunicação como existe atualmente.

Se defende argumentando que sempre cumpriu todos os ditames legais aplicáveis e realizando todos os estudos e ensaios com o rigor esperado. Reforça que não há qualquer prejuízo ou malefício na utilização de padrões SIGMA para as validações, já que estes atenderiam ao mais elevado grau de pureza, não tendo sido por esta Agência em momento algum comprovado, através de dados e evidências, qualquer prejuízo, dano ou risco no padrão utilizado pela empresa.

A empresa entende que o não provimento do recurso desconsidera as ações para o atendimento dos requisitos sanitários vigentes, bem como que o produto está há anos no mercado de consumo sem intercorrências negativas, fato que ratificaria a segurança, eficácia e qualidade do ONCIBEL.

Ressalta a importância de observar o princípio da eficiência e da economia processual, conforme preconiza o Artigo 2º, da Lei 9.784/1999, já que esses princípios têm como objetivo privilegiar um equilíbrio entre os meios e os fins dos atos administrativos.

Por fim, a empresa requer que seja reconsiderada a decisão sendo concedida a renovação do registro sanitário do medicamento ONCIBEL, e a juntada posterior de eventual aditamento que se faça necessário.

4. DA ANÁLISE

Inicialmente destaco que a petição de renovação em questão foi indeferida, sem emissão de exigências, por três motivos, ausência de Relatório de Incidência de Reações Adversas e Ineficácia Terapêutica do medicamento, ausência das especificações e métodos analíticos utilizados no controle de qualidade da embalagem primária do medicamento e utilização de padrões não farmacopeicos na validação de metodologias analíticas.

O motivo relativo a ausência do Relatório de Farmacovigilância do medicamento foi considerado superado pela GGREC no recurso de 1ª instância, já que a Diretoria Colegiada, em decisões reiteradas, concluiu ser desnecessária a vinculação da apresentação de relatório de farmacovigilância à renovação do registro.

Em relação à ausência de especificações e métodos analíticos utilizados no controle de qualidade da embalagem primária do medicamento e dos acessórios, a empresa encaminhou no recurso de 1ª instância a documentação em questão. Ressalto que a documentação mencionada fazia parte dos requisitos exigidos para registro e não para renovação de registro, conforme Resolução vigente à época, RDC nº 17/2007:

“II - DO REGISTRO (...)

I) Relatório Técnico (...)

I.2) Relatório de controle de qualidade (...)

I.2.3 medicamentos (...)

n) Apresentar especificações e métodos analíticos utilizados no controle de qualidade da embalagem primária do medicamento e dos acessórios, quando aplicável.”

Dessa forma, se a área considerava necessária a apresentação desses documentos para análise da renovação deveria ter exarado exigência solicitando a apresentação dos mesmos. Assim, fosse esse o único motivo de indeferimento, por razoabilidade, a matéria deveria retornar para análise para que a área técnica avaliasse as especificações e método de análise das embalagens primárias apresentados pela empresa em seu recurso de 1ª instância.

Ressalto, ainda, que quanto a este item, não houve manifestação nem da área técnica em seu Despacho de Não Retratação, e nem da GGREC no voto do recurso de 1ª instância ou no Despacho de Não Retratação do recurso de 2ª instância.

O motivo restante para a manutenção do indeferimento da renovação do registro do medicamento Oncibel é a apresentação dos estudos de estabilidade em desacordo com o preconizado pela Resolução RE nº 01/2005, visto que no relatório de validação apresentado para as metodologias de análise de teor dos princípios ativos (acetonida de triancinolona, sulfato de neomicina, gramicidina e nistatina) no produto acabado, foram utilizados padrões secundários, sendo que existiam substâncias de referência oficializadas à época da avaliação.

O item 1.4 da Resolução RE nº 899/2003 estabelecia que a validação da metodologia analítica deve ser realizada utilizando substâncias de referência oficializadas pela Farmacopeia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente, e somente na inexistência dessas substâncias deveria ser utilizado padrão de trabalho.

Na época da realização das validações apresentadas já existiam substâncias de referência oficializadas, dessa forma, as validações das metodologias de análise de teor no produto acabado

encaminhadas encontram-se em desacordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

Em sua peça recursal de 2ª instância, a Recorrente discorre que o uso de padrões de alto grau de pureza (não farmacopeicos) se “trata de tema de ampla discussão, tendo diversos posicionamentos existentes” e reconheceu que utilizou padrões SIGMA, o qual considera ser de alto grau de pureza. Lembro que a validação analítica é a avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos.

Dessa forma, para garantir que a validação irá demonstrar que o método analítico produz resultados confiáveis e é adequado à finalidade a que se destina, devem ser utilizados como padrões, substâncias químicas ou biológicas com alto grau de pureza, cuidadosamente caracterizadas assegurando sua identidade, qualidade, teor e potência.

Além da Resolução RE nº 899/2003, na data do protocolo da renovação também já estava vigente a Resolução RDC nº 17/2010, que determinava que:

Art. 187. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem.

Parágrafo único. Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados.

Art. 188. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopéia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência.

§ 1º Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do fármaco ou medicamento.

§ 2º Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado.

§ 3º A documentação de caracterização deve estar disponível e ser mantida sob a responsabilidade de uma pessoa designada. (grifo nosso)

Assim, a legislação é clara em relação à impossibilidade de utilização de padrões secundários nas validações de metodologia analítica. Conforme o item XLIV do art. 5º da RDC nº 17/2010 um padrão secundário somente pode ser utilizado em rotina laboratorial:

“Art. 5º Para efeito desta resolução, são adotadas as seguintes definições:

[...]

XLIII – padrão de referência: são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e da mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões;

XLIV - padrão secundário (padrão de trabalho): padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência; “ (grifo nosso)

Atualmente, a norma que revogou a RE nº 899/2003, a RDC nº 166/2017, prevê que na validação de métodos analíticos, deverá ser utilizada Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) e que será admitido o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.

No recurso de 1ª instância a empresa afirma que os padrões utilizados são padronizados em relação a um padrão de referência oficial, enviando apenas o procedimento CQ.P0.070 que descreve como é realizada a padronização das substâncias. No recurso de 2ª instância a empresa se limitou a alegar que os padrões SIGMA são de alto grau de pureza, tal como o padrão primário e, portanto, possuíam a confiabilidade que se pretende.

Pelas razões apresentadas, considerando que a empresa utilizou nas validações de metodologia de análise de teor um padrão secundário, mesmo existindo substâncias de referência

oficializadas e não apresentou comprovação de atendimento aos requisitos e recomendações para que os padrões utilizados fossem considerados substâncias químicas de referência, entendendo que, na análise desse item, não foi verificada ilegalidade ou erro técnico na decisão proferida.

5. VOTO

Diante de todo o exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto.

[1] 14ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 08/04/2020.

[2] Voto nº 144/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

[3] Expediente nº 0943528/13-0.

[4] Publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 209 em 28/10/2013, por meio da Resolução Específica (RE) nº 4.062, de 25/10/2013.

[5] acetonida de triancinolona, sulfato de neomicina, gramicidina e nistatina.

[6] Conforme o Aresto nº 1.356/2020.

[7] Expediente nº 1119511208-CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA de 15/05/2018.

[8] expediente nº 552962/20-0.



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 01/09/2020, às 13:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1144965** e o código CRC **3914F1AB**.