

**VOTO Nº 237/2020/SEI/DIRE2/ANVISA****ROP Nº 23/2020****ITEM 3.2.1.3**

Processo nº: 25351.030370/2003-73

Expediente do recurso de 2ª instância: 0193279/20-9

Coordenação Julgadora: CRES1/GGREC

Área responsável: GGMED

Recorrente: Laboratórios B. Braun S.A.

CNPJ: 31.673.254/0001-02

Relatora: Alessandra Bastos Soares

Ementa: Recurso Administrativo. Indeferimento de petição de renovação de registro do medicamento similar – Lipuro (propofol).

1. **RELATÓRIO**

1. Trata-se de **recurso administrativo** interposto pela empresa Laboratórios B. Braun S.A. contra a **decisão** proferida em **segunda instância**, que **conheceu do recurso e manteve o indeferimento** relativo à petição de **renovação de registro** de produto similar – Lipuro (propofol).

2. De forma resumida, apresento a cronologia dos fatos:

- Em 21/09/2009, a recorrente protocolou a petição de assunto SIMILAR – Renovação de Registro de Medicamento, para o produto de nome comercial LIPURO (propofol);
- A Anvisa se manifestou pelo **indeferimento do pleito** em **20/01/2014**, conforme RE nº 129, de 17/01/2014;
- Em **30/01/2014** foi protocolado **Recurso Administrativo** em 1ª Instância contra o indeferimento da petição;
- Em **11/02/2014** foi emitido **Despacho de Não Retratação** da Gerência Geral de Medicamentos – GGMED;
- Em **13/12/2019** foi publicado o **Aresto nº 1.331** da GGREC, **conhecendo e negando provimento ao recurso**;

3. Em **17/01/2020**, a recorrente interpôs, tempestivamente, o **recurso administrativo, ora sob análise desta Diretoria Colegiada, contra a decisão em 2ª instância**.

4. Em síntese, é o relatório.

2. ANÁLISE

5. De acordo com o **Parecer de Indeferimento**, emitido pela GGMED, o indeferimento da petição de renovação de registro teve três motivações.

6. **1º motivo** – Justificativa técnica para divergência na especificação do tamanho de gotícula do produto acabado:

A empresa não cumpriu com o requerido no item 1 da exigência, expediente n.º 056921/01-5, que solicitou justificativa técnica para a divergência de resultados encontrados na equivalência com aqueles apresentados para a liberação de lote pela empresa fabricante do produto. A especificação do ensaio de tamanho de gotas adotada pela empresa determina que nenhuma gotícula tenha tamanho superior a 10 µm. Entretanto, o ensaio de equivalência farmacêutica demonstrou a existência de gotículas superior a 10 µm, sugerindo que o produto estava fora da especificação de liberação do lote.

O item de exigência fazia referência à especificação adotada pelo fabricante do medicamento, o qual desenvolveu metodologia própria de análise e não à análise do importador. A área técnica ressaltou a importância do teste de tamanho de gotícula para a segurança do medicamento, conforme preconizado no capítulo geral 729 da Farmacopeia Americana - USP.

7. **Em resposta ao primeiro ponto**, a Recorrente apresentou uma explicação teórica sobre a distribuição do tamanho de gotículas em uma emulsão, justificando a forma de controle deste parâmetro para assegurar a estabilidade e segurança das emulsões lipídicas intravenosas:

- Discorreu sobre os três diferentes métodos analíticos mais utilizados para avaliação quantitativa do tamanho das gotículas e fez uma revisão sobre a eficácia dessas técnicas de medição e os pontos chave associados a cada método;

- Justificou que dois desses métodos são utilizados para a avaliação do tamanho de gotículas do Lipuro 1%: o método microscópico, realizado pelo fabricante do produto e, portanto, com finalidade de liberação de lote, e a metodologia de detecção da zona elétrica, descrita na monografia da Farmacopeia Britânica, realizada pelo importador;

- Ressaltou que o limite especificado de medição microscópica não é aplicável para outros métodos, como por exemplo, o método descrito na Farmacopeia Britânica. O teste de equivalência farmacêutica realizado em laboratório REBLAS, Equifarma, foi realizado conforme Farmacopeia Britânica. Nos resultados fornecidos pelo Laboratório REBLAS, a quantidade de glóbulos maiores ou iguais a 2 µm por ml é muito menor quando comparado ao limite da Farmacopeia Britânica de 5000 glóbulos, tanto para o Lipuro 1%, quanto para o medicamento de referência, Diprivan 1%. Assim, os resultados confirmaram que o tamanho de glóbulo está dentro do especificado de acordo com a Farmacopeia Britânica para o Lipuro 1%; e

- Destacou que o diâmetro médio da gotícula fornece a informação sobre a qualidade da distribuição do tamanho de gotícula, mas não é indicador de estabilidade.

8. Dessa forma, foi concluído pela empresa que:

O limite especificado para a avaliação microscópica **não é aplicável para outras metodologias**, como por exemplo, a metodologia descrita na Farmacopeia Britânica e,

portanto, não são comparáveis;

Os resultados encontrados nos testes realizados conforme avaliação microscópica pelo fabricante confirmam que o **tamanho de glóbulo está dentro da especificado para o Lipuro 1%**;

Os resultados encontrados nos testes realizados em Laboratórios REBLAS, conforme Farmacopeia Britânica confirmam que o **tamanho de glóbulo está dentro do especificado para o Lipuro 1%**.

9. **2º motivo** - O estudo de fotoestabilidade apresentado foi rejeitado pela GGMED.

Os itens 2 e 3 da exigência datada de 15/07/2013 solicitavam informações sobre a segurança da conclusão dos estudos de fotoestabilidade. Os ensaios para avaliar a estabilidade do produto Lipuro após exposição à luz foram: aparência, cor, pH, teor de propofol, teor de ácidos graxos, limites de impureza A e limite de impureza B. A GGMED considerou, então, que não foram realizados ensaios que comprovassem a estabilidade física da emulsão. Os ensaios que avaliam a estabilidade física de uma emulsão podem ser classificados em inespecíficos (pH e viscosidade) e específicos (potencial zeta, tamanho e distribuição de gotículas).

A USP, na monografia do produto propofol emulsão injetável, determina a realização dos ensaios de distribuição e tamanho de gotículas em emulsões injetáveis conforme métodos específicos descritos no capítulo geral 729. Portanto, consta na monografia oficial do **produto a necessidade de realização de ensaios que avaliem a estabilidade física do produto e, consequentemente, sua segurança.**

A empresa fora questionada sobre a não realização de tais estudos, mas a GGMED pontuou que, embora ela tenha declarado seguir a monografia da USP, não o fez para todos os ensaios, como por exemplo, para os ensaios de tamanho e distribuição de gotículas. Considerando que tais ensaios seriam os que podem prever uma instabilidade física da emulsão e segurança de administração do produto, a justificativa apresentada pela empresa não pôde ser aceita e está em discordância com a monografia USP do produto.

Para o estudo de fotoestabilidade foram realizados apenas os ensaios de aparência, cor, pH, teor de propofol, teor de ácidos graxos, limites de impureza A e limites de impureza B, diferindo dos ensaios realizados para o estudo de estabilidade de longa duração, no qual restou demonstrado que o produto não suportava as condições climáticas da Zona IV-b. Assim, o item 3 da última exigência exarada solicitou justificativa para a realização de um menor número de ensaios.

A resposta encaminhada pela empresa foi considerada pela GGMED evasiva e não capaz de responder ao solicitado na exigência, pois, afirma que os ensaios foram realizados de acordo com os requisitos de análise descritos nas metodologias oficiais inseridas nas farmacopeias de referência, entretanto, não informa qual farmacopeia foi utilizada para a realização dos ensaios de qualidade, além de não ter realizado todos os ensaios descritos na USP.

10. **3º motivo** – A empresa não apresentou o Certificado de Boas Práticas de Fabricação para linha de produção e forma farmacêutica do produto Lipuro. Contudo, para este último motivo, é possível inferir que o Voto nº 324/2019/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA reconsiderou a regularidade da Certificação quando registrou que *“Em 21/06/2018, foi publicada a RE nº 1.596, a qual concedeu o CBPF para fabricante B. Braun*

Melsungen AG (Mistelweg 2, 12357 Berlim – Alemanha), solicitado pela Recorrente e cuja validade é de dois anos, contados da data de referida publicação”.

11. Restando superada a regularidade da Certificação, cabe registrar que para o segundo motivo de indeferimento, a recorrente acrescentou as seguintes alegações:

11.1. A empresa apresentou referência bibliográfica sobre a estabilidade de emulsões lipídicas, esclarecendo a literatura utilizada como base da **informação da segurança e estabilidade** da emulsão lipídica Lipuro 1%;

11.2. No cumprimento da notificação de exigência nº 939076110, a empresa apresentou os estudos de estabilidade realizados em Zona IV. Nestas condições, foi observado o aumento de ácidos graxos livres e a diminuição do pH. O tamanho das gotículas lipídicas, contudo, permaneceu dentro do limite especificado pelo fabricante, confirmando que a principal rota de degradação da emulsão é o aumento de ácidos graxos livres e a diminuição do pH;

11.3. Foi apresentado, no cumprimento da notificação de exigência nº 013524110, o estudo de fotoestabilidade conduzido pelo laboratório REBLAS Bioagri – de acordo com a USP. Apesar de não incluir os ensaios de tamanho e distribuição de gotículas (pois nesta época não havia nenhum Laboratório REBLAS que executasse tal teste), tanto o pH quanto o teor de ácidos graxos foram contemplados, mostrando a estabilidade física da emulsão do produto sob as condições de armazenamento;

11.4. A empresa ressaltou que desde a apresentação deste estudo, foram recebidas outras exigências, **porém nenhum dos itens de exigência eram relacionados aos estudos de fotoestabilidade. Por essa razão, a recorrente entendeu que a documentação apresentada estava satisfatória e aceita por esta ANVISA;**

11.5. Ainda assim, proativamente, em 16/07/2013, foi planejado, pelo fabricante, estudo de fotoestabilidade para o produto Lipuro. O estudo foi realizado com a menor e a maior concentração de Lipuro, 0,5% e 2%, com o objetivo de abranger toda a gama de concentrações fabricadas. Esse estudo foi concluído em 25/11/2013;

11.6. Em janeiro de 2014, o fabricante B. Braun Melsungen AG realizou também o estudo de fotoestabilidade para o Lipuro 1%, com os mesmos parâmetros testados anteriormente para o Lipuro 0,5% e 2%, comprovando, mais uma vez, que o Lipuro 1% é fotoestável nas condições de armazenamento Zona II, sem proteção da luz adicional; e

11.7. Por fim, considerou que o indeferimento da referida petição afronta os princípios da proporcionalidade e da razoabilidade, por conta da Agência não ter oportunizado à empresa a apresentação de informações que os Laboratórios B. Braun S.A **possuem e podem apresentar, desde que solicitado**, por meio de notificação de exigência.

12. Considerando que as decisões em 2ª instância (tanto a que manteve a decisão da GGMED, como aquela exarada em juízo de retratação) não trouxeram nenhuma consideração diferente das já apontadas pela área técnica aos dois pontos contravertidos remanescentes, passo à avaliação quanto ao mérito do recurso ora sob exame.

13. Considero que as informações relatadas até aqui, e aquelas presentes nos autos, foram suficientes para a completa compreensão do cenário. Contudo, e com o devido respeito, tenho que **discordar das decisões já exaradas**, pelos motivos que apresentarei a seguir.

14. No tocante às especificações dos testes de tamanho das gotículas, considero que houve um equívoco na avaliação/compreensão da GGMED.

15. A empresa possui dois métodos diferentes, **aprovados no registro**, para a avaliação do tamanho de gotículas lipídicas no produto terminado: o método microscópico, realizado pelo fabricante na Alemanha (B. Braun Melsungen AG) e o método de detecção de zona elétrica, realizado pelo importador (a própria empresa Laboratórios B. Braun S.A.), descrito na monografia da Farmacopeia Britânica.

16. Cada método possui **um diferente princípio analítico**, com diferentes especificações. Portanto, os resultados obtidos por um método **não podem** ser interpretados pela especificação de um outro método. Em outras palavras, os limites correspondentes **não podem** ser transferidos entre os diferentes métodos.

17. Desta maneira, o limite especificado para a avaliação microscópica "*Nenhuma gota deve ser maior que 10 µm*" é aplicável somente a este método específico e não pode ser transferido como critério de aceitação para outros métodos analíticos para determinação de tamanho de glóbulo, como por exemplo, os métodos descritos na Farmacopeia Britânica ou Americana.

18. Dessa forma, resta claro que a GGMED **em momento algum poderia exigir que o resultado obtido pelo método do importador cumprisse com a especificação do método do fabricante, ou vice-versa, por tratarem-se de métodos diferentes, com princípios e especificações diferentes**, conforme elucidado acima.

19. Entendo que, caso a GGMED considere ser tecnicamente necessário algum ajuste ou alteração de métodos analíticos já aprovados, que seja estabelecido contato com a empresa pelas vias formais, a fim de discutir tal questão.

20. No recurso, inclusive, a empresa informa que atualmente realiza o teste previsto pela USP para diversos países que o possuem na especificação. Sendo assim, a incorporação desse método farmacopeico para o Brasil pode ser realizada a qualquer momento. A alteração só ainda não havia sido realizada, pois quaisquer alterações estavam sobrestadas pela ANVISA, visto que o produto se encontrava em fase recursal.

21. Já em relação ao estudo de fotoestabilidade, em primeiro lugar declaro que acompanho o entendimento técnico quanto à necessidade da realização dos testes sob o parâmetro da distribuição e tamanho de gotículas.

22. No entanto, gostaria de ressaltar que não estamos tratando da ausência em si do estudo de fotoestabilidade em uma petição de renovação de registro. O estudo foi realizado e apresentado. O cerne da discussão é a ausência de avaliação de um parâmetro, interpretado nos estudos de estabilidade de longa duração e considerado importante pela área técnica.

23. Em segundo lugar, se após proferida a primeira exigência técnica sobre o assunto, o esclarecimento não restasse satisfeito, seria o caso de nova exigência para continuidade da discussão – a menos que as dúvidas tivessem cessado, mas a área já tivesse convencida do indeferimento do pleito. Ocorre que se assim o fosse, não seria razoável, tampouco proporcional, exarar mais 3 exigências sobre assuntos diversos, se o motivo das primeiras já fosse suficiente para sustentar o indeferimento.

24. É preciso atenção quanto à forma e aos procedimentos adotados pela área técnica. Na 1ª exigência técnica, enviada à empresa em 12/03/2010 e cumprida em 10/06/2010, apenas o item 9 era relacionado ao estudo de fotoestabilidade.

25. **Destaco que a exigência não menciona sobre os testes mínimos a serem avaliados e nem sobre a monografia a ser seguida.**

26. Na segunda exigência, enviada à empresa em 02/07/2010, o item 9 anterior foi reiterado, uma vez que a empresa havia apresentado um estudo de fotoestabilidade com o Lipuro 2%, em concentração diferente da registrada. No cumprimento, protocolado em 30/09/2010, foi apresentado o estudo de fotoestabilidade executado pelo laboratório REBLAS Bioagri.

27. Desde então, a GGMED exarou a terceira, quarta e quinta exigências técnicas, **sem fazer qualquer menção ao estudo de fotoestabilidade apresentado.**

28. Na sexta e última exigência, a GGMED retoma o estudo, por meio de dois novos questionamentos, os quais transcrevo a seguir:

“Item 2 - Sobre o estudo de fotoestabilidade apresentado justifique por que a empresa considerou o estudo como seguro se não foram realizados ensaios que avaliassem a estabilidade da emulsão lipídica.

Item 3- Informe também por que foram realizados menor número de ensaios e ensaios diferentes daqueles empregados nos estudos de estabilidade de longa duração e acelerado.”

29. Observem que foram solicitadas apenas justificativas, **sem qualquer indicativo da necessidade de realização de testes adicionais.** Entendo ser nessa esteira que a alegação da empresa quanto aos princípios da proporcionalidade e da razoabilidade encontram respaldo.

30. Tais princípios – expressamente previstos na Lei 9.784/99, que regula o processo administrativo na Administração Pública Federal, se aplicam – especialmente – na limitação do poder discricionário.

31. Havendo à disposição desta Agência instrumentos de discussão para entendimento acerca dos documentos e/ou informações fornecidos pelo agente regulado em um processo ou petição protocolizado na Anvisa, cabe à autoridade responsável avaliar o cabimento de seu uso.

32. Pois bem: fora o caso. Contudo, a proporcionalidade exige o equilíbrio entre os meios que a Administração utiliza e os fins que ela deseja alcançar. Se a Anvisa acreditava ser importante estudo complementar de análise, deveria tê-lo solicitado ao invés de ampliar a discussão quando acreditava ser impossível inferir as informações necessárias sem a existência dos referidos testes.

33. A empresa apresentou as justificativas que entendeu serem pertinentes e, no silêncio da Agência em relação a elas – e na confecção de exigências diversas em sequência – entendeu serem satisfatórias. Se já não o eram, não faria sentido continuar o processo de avaliação em relação aos demais pontos, visto que a questão do estudo de fotoestabilidade por si só ensejaria o indeferimento.

34. Conduzir o processo da maneira como foi gerou expectativa de direito, como se – preenchidos os demais requisitos – a renovação de registro estivesse na iminência de ocorrer, uma vez já superada parte da discussão: aquela relativa à fotoestabilidade.

35. Considero que não foi oportunizado à empresa o direito de resposta à avaliação da GGMED ou, até mesmo, a apresentação de um novo estudo de fotoestabilidade que contemplasse os testes compreendidos essenciais.

36. Apesar de terem sido exaradas seis exigências técnicas, apenas na última houve questionamento sobre o estudo de fotoestabilidade apresentado. Ainda assim, somente para que fossem prestados esclarecimentos.

37. Adicionalmente, a compreensão da exigência pode ter sido dificultada em função da comunicação escrita realizada. A fim de ilustrar o que acabo de dizer, gostaria de destacar uma parte do texto enviado no item 2 da exigência:

*Sobre o estudo de fotoestabilidade apresentado justifique por que a empresa considerou o estudo como seguro se não foram realizados ensaios que **avaliassem a estabilidade da emulsão lipídica.***

38. Reparem que a exigência se refere a ensaios capazes de avaliar a estabilidade da emulsão lipídica. Nesse condão, a empresa justificou com base nos parâmetros que ela julgava serem suficientes para avaliar a estabilidade de uma forma geral. No recurso em 1a instância, a empresa apresentou a referência bibliográfica e o racional utilizado para a escolha dos testes.

39. Ocorre que, no parecer de indeferimento, a área técnica refere-se a não realização de ensaios que comprovassem a estabilidade física da emulsão, que pode se manifestar pelos mecanismos de floculação, cremação, coalescência e maturação de Ostwald. Nesse mesmo documento, a GGMED citou os ensaios capazes de avaliar a estabilidade física de uma emulsão, dentre eles o tamanho e distribuição de gotículas, e reconheceu que o teste de pH realizado, apesar de ser inespecífico, **configura-se em um teste com este propósito.**

40. Ressalto, ainda, que há explícita referência à **“ausência da realização de testes capazes de avaliar as propriedades físicas da emulsão”**. Esse tipo de menção apareceu cinco vezes no parecer. Tal detalhamento não foi explicitado no texto da exigência, nem tampouco a obrigatoriedade de avaliação desses parâmetros no estudo de fotoestabilidade, o que pode ter dificultado o cumprimento de exigência da forma desejada pela GGMED.

41. Corroborando o ruído na comunicação, destaco também um trecho do Despacho de não retratação da GGREC, que declara que **“foi dada oportunidade para apresentação dos testes ou justificativa para os ensaios faltantes”**. Na verdade, foi solicitada apenas uma justificativa. **Não houve solicitação, em nenhum momento, para apresentação dos testes faltantes.**

42. Portanto, entendo que ainda havia margem para uma maior discussão técnica sobre o assunto entre a Agência e a empresa.

43. A última exigência técnica foi enviada em 06/08/2013 e cumprida em 04/09/2013. De toda sorte, quando do seu envio, a empresa já estava conduzindo um novo estudo de fotoestabilidade com Lipuro 0,5% e 2%. Esse fora concluído em novembro/2013.

44. Posteriormente, a empresa realizou um outro estudo de fotoestabilidade com o Lipuro 1%, concentração registrada no Brasil.

45. Ambos os estudos foram apresentados nos recursos em 1a e 2a instância e avaliaram os testes de tamanho de gotículas considerados importantes pela GGMED. Portanto, o estudo do parâmetro técnico desejado pela área técnica existe. Resta pendente, contudo, a sua avaliação técnica.

46. E aqui não há que se falar em documentação nova acostada aos autos que não mereça avaliação. O mais recente PARECER da Procuradoria sobre o assunto, o de n. 35/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, aduz que:

desde que tenha se iniciado adequadamente o processo administrativo é permitido que situações supervenientes, amparadas por argumentos razoáveis e consistentes tecnicamente, autorizem a juntada de novos documentos para análise técnica enquanto esta não esteja ultimada.

47. Verifica-se, portanto, que o presente caso está de acordo com o permissivo normativo apontado pela doutra Procuradoria Federal.

48. Adicionalmente, informo que o recurso em 1a instância foi recebido em seu efeito suspensivo. Portanto, **a própria área técnica não considerou a situação como sendo de um risco sanitário relevante e iminente.** Dessa forma, desde 2005, o Lipuro 1% nunca deixou de ser comercializado no mercado nacional.

49. O produto tem grande importância para atendimento da população brasileira, já que o propofol é uma droga fundamental na Terapia intensiva pelo fato de possuir uma rápida indução, com metabolização acelerada e despertar mais ameno.

50. Por último, mas não menos importante, destaco que o propofol – atualmente registrado em 84 países – é um dos insumos mais relevantes para a situação atual da pandemia da Covid-19, sendo bastante utilizado para o procedimento de intubação dos casos mais graves dessa doença, tendo uma alta relevância sanitária nesse momento.

51. Para ilustrar a importância do propofol na pandemia atual, cito o exemplo da França. No dia 03 de abril do ano corrente, a ANSM (Autoridade Sanitária Francesa) autorizou o uso de propofol **veterinário** em pacientes humanos internados em UTI, em estado grave, devido à falta do medicamento para uso humano no mercado francês. Na época, houve relatos de um aumento no consumo desse insumo em até 2000 (dois mil) %.

52. No Brasil, esta Diretoria Colegiada tem aprovado uma série de pedidos de excepcionalidade para autorizar a importação do medicamento Lipuro, registrado e comercializado em outros países, inclusive com embalagem contendo idioma estrangeiro, a fim de atender a demanda gerada em razão da situação de emergência em saúde pública de importância nacional, declara pela Portaria 188/GM/MS, em 04 de fevereiro de 2020.

53. Dessa forma, o inconformismo da Recorrente merece ser, ao menos, ponderado.

3. VOTO

54. Considerando que as competências técnicas desta Agência devem ser exercidas validamente na extensão e intensidade do que seja realmente necessário para alcançar a finalidade do interesse público ao qual se destina;

55. Considerando que os princípios da razoabilidade e da proporcionalidade devem ser analisados, no caso concreto, sob a ótica da adequação (pertinência), necessidade (exigibilidade) e de acordo com a proporcionalidade em sentido estrito (em que as vantagens a serem conquistadas devem superar as desvantagens);

56. Voto por **CONHECER E DAR PROVIMENTO** ao recurso de expediente nº 0193279/20-9, retornando a petição de renovação de registro para análise da área técnica, **a fim de que os estudos de fotoestabilidade apresentados no recurso em 1ª instância sejam avaliados** (documentos 7 e 8 do expediente nº 0083675/14-3) – restando superados os demais itens de indeferimento.

57. É o entendimento que submeto à apreciação e posterior deliberação da Diretoria Colegiada.

ALESSANDRA BASTOS SOARES

Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Bastos Soares, Diretora**, em 18/12/2020, às 17:22, 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 **1274560** e o código CRC **AE894F16**.

