

**VOTO Nº 136/2021/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.326360/2013-62

Expediente nº 4652452/20-5

Analisa recurso de 2ª instância interposto pela empresa pela empresa Blau Farmacêutica S.A. contra decisão de indeferimento da petição Renovação de Registro de Medicamento Similar do medicamento Furosetron (Furosemida), solução injetável.

Empresa: Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ: 58.430.828/0001-60

Relator: CRISTIANE ROSE JOURDAN GOMES

1. Relatório

Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 4652452/20-5 pela empresa Blau Farmacêutica S.A. em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos, de CONHECER e NEGAR PROVIMENTO, ao recurso sob expediente nº 4652452/20-5 contra decisão de indeferimento da petição Renovação de Registro de Medicamento Similar do medicamento Furosetron (furosemida), solução injetável. [1]

Em 06/11/2009, foi protocolizada a Renovação de Registro do medicamento, expediente nº 856180/09-0. Foram emitidas 02 (duas) notificações de exigências: em 19/03/2010 e 03/09/2010, cumpridas pela empresa em 17/06/2010 e 01/10/2010. [2]

Em 02/07/2012, foi publicado o indeferimento da renovação em Diário Oficial da União (DOU), por meio da Resolução (RE) nº 2.842, de 28/06/2012. Os motivos de indeferimento foram, em síntese: metodologia de quantificação do teor em estudo de estabilidade considerada inespecífica e inadequações nos estudos de fotoestabilidade.

Em 12/07/2012, sob o expediente nº 0579019/12-1, foi protocolizado o Recurso Administrativo de 1ª instância solicitando a reconsideração da decisão negatória.

Em 24/01/2013, a GGMED manifestou-se pela não reconsideração da decisão de indeferimento.

Em agosto de 2013, o registro do medicamento Furosetron (furosemida) sofreu transferência de titularidade para a empresa Blau Farmacêutica S.A. [3] A petição de renovação objeto do indeferimento havia sido protocolizada pela anterior detentora do registro, Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda.

Em 15/04/2020, o recurso administrativo foi julgado na 15ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso e NEGAR-LHE PROVIMENTO, nos termos do VOTO Nº 147/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 23/04/2020, a Coordenação Processante (CPROC) enviou à recorrente os fatos que motivaram o não provimento ao recurso de 1ª instância por meio do Ofício nº 1250230208 - CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA, que foi lido pela empresa no dia 24/04/2020.

Em 30/12/2020 a recorrente interpôs recurso em 2ª instância, sob o expediente nº 4652452/20-5.

Em 30/05/2021 a GGREC se manifestou pela NÃO RETRATAÇÃO da sua decisão por meio do DESPACHO Nº 63/2021-GGREC/GADIP/ANVISA, encaminhando o recurso interposto para à decisão de segunda instância.

Em 17/06/2021, foi realizada reunião com a Terceira Diretoria a pedido da empresa.

É o relato.

2. Da admissibilidade do recurso

Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade, e pressupostos subjetivos de admissibilidade a legitimidade e o interesse jurídico[4].

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da supracitada resolução que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Entretanto, para avaliação do juízo de admissibilidade, deve-se levar em consideração os prazos recursais estavam suspensos, em decorrência da publicação da RDC nº 355/2020, retornando a contagem do prazo após a revogação da referida resolução por força da RDC nº 433/2020, que entrou em vigor em 01/12/2020. [5] [6][7]

Diante do exposto, considerando que a recorrente tomou conhecimento da notificação da decisão em 24/04/2020, por meio do Ofício nº 1250230208 - CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA, durante a vigência da RCD nº 355/2020, quando os prazos estavam suspensos, e protocolou o presente recurso em 30/12/2020, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual, procede-se à análise do mérito.

3. Das alegações da recorrente no recurso de 2ª instância

A recorrente Blau Farmacêutica S.A inicia sua manifestação destacando que é reconhecida por investir em pesquisa e desenvolvimento e por fornecer produtos com segurança, qualidade e eficácia. Que assim, foi surpreendida com a publicação do Aresto nº 1.360/2020 acompanhado do Voto nº 147/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, o qual manteve o indeferimento.

Pontuou que apresentou os estudos de estabilidade e fotoestabilidade de acordo com as normas vigentes e que se trata de um medicamento seguro, eficaz e com qualidade indubitáveis, presente no mercado há anos sem intercorrências negativas. Que o recurso administrativo levou cerca de 8(oito) anos para ser julgado pela Agência, sendo evidente que, ao longo do deslinde processual, houve atualizações no dossiê, seguindo as atualizações das normas sanitárias afetas ao caso. Portanto, argumenta não concordar com o entendimento de que a empresa não demonstrou a metodologia para quantificação de teor em observância à legislação sanitária vigente e nem realizou os estudos de estabilidade e fotoestabilidade da forma adequada, pois, sempre foram feitos todos os ensaios, estudos e exigências atendendo ao preconizado pela Anvisa, sendo suficiente para demonstrar a segurança, eficácia e qualidade do medicamento.

Neste sentido, fez as seguintes argumentações em relação aos motivos do indeferimento:

a) *A metodologia de quantificação de teor empregada nos estudos de estabilidade não atende ao parâmetro especificidade da Resolução RE nº 899/2003. A empresa utiliza a metodologia validada para a quantificação do ativo durante os estudos de estabilidade.*

Entretanto, o parâmetro especificidade da validação foi avaliado apenas frente a excipientes. De acordo com o item 2.1.2 da resolução RE nº 899/2003:

Afirmou que a especificidade do método foi demonstrada de forma clara no processo e é ainda melhor demonstrada no Relatório de Validação de Método Analítico (RVM) 005 Adendo 1, documento gerado em resposta ao cumprimento de exigência nº 2303329/17-1 do processo de registro de medicamento genérico para a furosemida 10 mg/mL, sob o processo nº 25351.033299/2011-79, também da recorrente. Que nesta exigência foi solicitado que o método fosse indicativo de estabilidade (realizado conforme a RE nº 53/2015), sendo que o documento já constava neste processo no momento do julgamento de recurso administrativo.

Que posteriormente, foi gerado o Adendo 2 dessa validação em resposta ao cumprimento de exigência nº 0429042/19-9, também referente ao processo de registro de medicamento genérico da furosemida 10 mg/mL sol. Inj. Que nesta exigência foi solicitado que o método considerasse a concentração das possíveis impurezas, uma vez que o método de teor também é utilizado para a quantificação dos produtos de degradação.

Encaminhou a revisão 03 do Protocolo de Validação de Método Analítico (PVM) e RVM 005 de 2013 e informou que o método permanecia inalterado, não invalidando os estudos de estabilidade.

b) Em 19/03/2010, solicitada à empresa, a apresentação dos estudos de fotoestabilidade, visto que consta no DMF do fabricante do fármaco e na monografia do ativo inscrita nos compêndios oficiais que o ativo furosemida é fotossensível. Em 21/06/2010, a empresa enviou o teste, entretanto as amostras expostas à radiação estavam na sua embalagem secundária infringindo aos dispositivos da resolução RE no 01/2005.

Informou que o estudo de fotoestabilidade foi apresentado no cumprimento de exigência nº 2303329/17-1, que solicitou a inclusão do teste de produtos de degradação e que o teste foi realizado na embalagem primária, conforme previa a Resolução- RE nº 01/2005 e concluiu que o produto é fotossensível, não podendo consentir com o argumento utilizado pela GGREG, com a devida vênia, já que demonstrou nos autos todos os dados e informações plausíveis, as quais não foram analisadas e consideradas

c) Em 19/03/2010 foi exarada nova exigência técnica solicitando o protocolo e o relatório de fotoestabilidade que concluiu que o acondicionamento primário não protege o produto da exposição a luz e também foi solicitada a apresentação dos dados dos produtos das análises que reprovaram o acondicionamento primário. Em 01/10/2010, a empresa enviou o cumprimento de exigência, entretanto as informações no estudo de fotoestabilidade que reprovou o acondicionamento primário são contraditórios com o resultado obtido no teste de estresse por fotólise apresentado na fl. 101 do cumprimento de exigência datado de 21/06/2010.

Informou que o Adendo 1 da validação PVM 005 e RVM 005 apresenta estudo de degradação que demonstra fotoinstabilidade e formação de produtos de degradação por volta de 10%. Que desta forma, os resultados para fotólise estão coerentes com os estudos de fotoestabilidade na embalagem primária.

d) Os estudos de estabilidade apresentados não atendem aos dispositivos da resolução RE no 01/2005, pois, sem o estudo correto do parâmetro especificidade não há como comprovar que o método de quantificação de teor é específico para a avaliação da estabilidade do produto, infringindo aos dispositivos dos itens 1.3 da resolução RE no 899/2003 e 2.11 da resolução RE no 01/2005.

Afirmou que a seletividade foi realizada com a condução do estudo de degradação no Adendo 1 da validação do método PVM 005 e RVM 005, demonstrando que o método é indicativo de estabilidade.

e) Ainda, a variação de pH observada não foi investigada, podendo estar relacionada a outros fatores que não degradação do ativo, tais como, contaminação microbiológica da

amostra. Portanto, de acordo com o exposto acima, o estudo de fotoestabilidade apresentado não atende as determinações da resolução RE no 01/2005 e não apresenta resultados confiáveis.

Comunicou que os testes para análise de produtos de degradação foram conduzidos no estudo realizado em 2018 e observou-se a formação de produtos de degradação, o que consequentemente confirmaria que a alteração de pH é devido a isso.

Por fim, alegou que diante do exposto não se pode admitir que sejam desconsiderados todos os estudos e argumentos durante todo o trâmite destes autos, pois, se trataria de medida que deixa de privilegiar os princípios da razoabilidade, proporcionalidade, eficiência, apresentando a argumentação normativa para tal alegação. Solicitou retorno dos autos para a área técnica para avaliar regularmente o pedido de renovação do registro sanitário, considerando, inclusive, todos os documentos e dados acostados a petição de recurso de 2ª instância, ressaltando que, caso haja necessidade, seja exarada notificação de exigência a fim de sanar eventuais questionamentos.

Na reunião realizada em 17/06/2021, a recorrente informou que os documentos apresentados no recurso de 2ª instância estão de acordo com as normativas atuais e solicitou que o processo fosse analisado a luz da regulamentação vigente.

4. Da análise

Os motivos de indeferimento da decisão de 1ª Instância apontados foram, em síntese (Ofício nº 0471435121 de 06/06/2012):

- A metodologia utilizada para quantificação de teor nos estudos de estabilidade do produto acabado não atende aos parâmetros de especificidade preconizados na RE nº 899/2003, Guia para validação de métodos analíticos e bioanalítico, norma vigente a época. A metodologia validada para a quantificação do ativo no estudo de estabilidade somente foi avaliada frente aos excipientes, não atendendo aos parâmetros de especificidade do método, de acordo com o item 2.1.2 da RE nº 899/2003:

“2.1.2. Para análise quantitativa (teor) e análise de impurezas, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras (fármaco ou medicamento) contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais.(...)”

- Os estudos de estabilidade apresentados não atendem a RE nº 01/2005, Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, norma vigente a época. Devido à ausência de parâmetro de especificidade não há como comprovar que o método de quantificação de teor é específico para a avaliação da estabilidade do produto, infringindo os dispositivos dos itens 1.3 da resolução RE nº 899/2003 e 2.11 da RE nº 01/2005:

“1.3. A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão, adequados à análise.” (RE nº 899/2003)

“2.11. Para fins de prazo de validade definitivo, somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto.” (RE nº 1/2005)

- Os estudos de fotoestabilidade apresentados não atendem aos dispositivos da RE nº 01/2005. Não foi comprovada a especificidade do método de quantificação do teor para avaliação da estabilidade do produto. Além disto, foi apontado que no estudo de fotoestabilidade que reprovou o acondicionamento primário, devido à alterações de pH e cor, a fotoinstabilidade deveria ter sido confirmada através dos testes de teor e

substâncias relacionadas que não foram realizados pela empresa. Que a variação de pH observada não foi investigada, podendo estar relacionada a outros fatores que não a degradação do ativo, tais como, contaminação microbiológica da amostra.

Após avaliar os motivos do indeferimento e as alegações da recorrente, a GGREC negou provimento ao recurso, nos termos do VOTO Nº 147/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, por entender que a empresa não apresentou os argumentos que comprovassem a ilegalidade do indeferimento, tendo fundamentado, em síntese:

- que a recorrente utilizou um método de teor válido para liberação de lotes, entretanto, inadequado para os estudos de estabilidade, em razão de não atender ao parâmetro de especificidade no tocante às impurezas; uma vez que não foram contempladas nos estudos de validação amostras com tais substâncias;
- que sem o estudo do parâmetro especificidade, não há como comprovar que o método de quantificação de teor é específico para a avaliação da estabilidade do produto; e
- que deveria ter sido realizada investigação para verificar se as alterações de pH e cor teriam relação com outros fatores, considerando os achados dos resultados dos estudos de fotoestabilidade e de produtos de degradação.

Com relação as alegações da recorrente para que seja revista a decisão da GGREC, inicialmente cabe destacar, que em janeiro de 2011, a empresa Ariston, na época, detentora do registro do Furosetron, solicitou registro de medicamento genérico para a furosemida 10 mg/mL sob o processo nº 25351.033299/2011-79, o qual foi concedido somente em 9/03/2020, em nome da Blau Farmacêutica S.A. Para essa petição, foram exaradas 02 (duas) Notificações de exigência, nº 2303329/17-1 de 19/12/2017 e nº 0429042/19-9 de 14/05/2019, as quais foram atendidas por meio dos cumprimentos nº 0313249/18-8 e nº 2181070/19-2, respectivamente.

No recurso administrativo de 2ª instância, a recorrente fundamenta suas alegações em documentos apresentados nos cumprimentos de exigências do processo do registro de medicamento genérico (25351.033299/2011-79) e solicita que estes sejam consideradas no retorno dos autos para a área técnica para reavaliação do pedido de renovação.

No que se refere a especificidade do método (itens *a* e *d* das alegações da empresa), a recorrente afirma que a especificidade da metodologia analítica de teor para o estudo de estabilidade foi demonstrada de forma clara no processo, e que é ainda é mais bem demonstrada por meio dos Adendos 1 e 2 do Relatório de Validação de Método Analítico (RVM) 005 Revisão 03 de junho/2013, ambos apresentados em cumprimento às exigências do processo de registro de medicamento genérico:

- Adendo 1 (APVM-005-V.1/ ARVM-005-V.1 – 2018), apresentado no cumprimento de exigência nº 0313249/18-8 e,
- Adendo 2 (APVM-005-V.2/ ARVM-005-V.2 - 2019), enviado no cumprimento de exigência nº 2181070/19-2.

Alega ainda, que a seletividade foi realizada com a condução do estudo de degradação do Adendo 01 da validação do método demonstrando que é indicativo de estabilidade.

Embora a empresa alegue que a especificidade tenha sido demonstrada pelo RVM-005-Revisão 03 e seus respectivos Adendos, esses documentos não podem ser considerados, já que foram apresentados em cumprimentos de exigência do processo referente ao medicamento genérico Furosomida (25351.033299/2011-79), distinto do processo ora indeferido. Apesar de os processos possuírem a mesma substância ativa e pertencerem ao mesmo detentor, esses processos são desvinculados, sendo, assim, as análises são realizadas de forma individualizada.

Mesmo que houvesse a possibilidade de utilizar a documentação, a situação não seria solucionada em virtude do Relatório de Validação de Método Analítico ser de 2013 e os Adendos citados

terem sido gerados em 2018 e 2019, datas posteriores ao indeferimento da petição de renovação de registro, que foi publicado em 2012.

Destaca-se que a empresa cita que estes documentos foram gerados em decorrência das exigências emitidas no processo do medicamento genérico, que solicitaram que o método fosse indicativo de estabilidade e considerasse a concentração das possíveis impurezas, o que reforça que as motivações elencadas para o indeferimento de primeira instância e para o não provimento do recurso pela GGREC foram adequadas.

No que se refere aos estudos de fotoestabilidade (itens *b*, *c* e *e* das alegações da empresa), a recorrente alega que conduziu um novo estudo de fotoestabilidade, em resposta a primeira exigência do processo do medicamento genérico (nº 2303329/17-1) que solicitou à inclusão do teste de produtos de degradação. Que o estudo, realizado em 2018, foi conduzido na embalagem primária e concluiu que o produto é fotossensível. Que nestes estudos observou-se a formação de produtos de degradação e que consequentemente foi confirmado que a alteração de pH ocorre devido a isto.

Ocorre que como apontado no Ofício de indeferimento, tal confirmação não foi apresentada na petição de renovação, pois, a empresa não realizou os testes de teor e substâncias relacionadas frente aos achados de alteração de Ph e cor nos estudos de fotoestabilidade.

Como exposto, observa-se que os documentos apresentados a fim de subsidiar a defesa, pertencem a um processo distinto do processo ora em julgamento, além disso, foram executados após o indeferimento da petição de renovação de registro de medicamento. Diante da impossibilidade de aceitação dos documentos apresentados, não se vislumbra a possibilidade de revisão da decisão proferida. O fato das normas vigentes a época do indeferimento já terem sido substituídas, não justifica que o recurso seja provido para aceitação de novos estudos feitos posteriormente ao indeferimento.

Por todo o exposto, conclui-se que o recurso administrativo interposto pela empresa não comprovou que houve ilegalidade do ato e nem erro técnico no não provimento do recurso de primeira instância.

5. Voto

Diante do exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto.

[1] 15ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 15/04/2020, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso sob expediente 0579019/12-1 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 147/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Aresto nº 1.360, publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 73, de 16/04/2020, seção 1, pág. 88-89.

[2] Notificações de exigências emitidas pela Coordenação de Pós-Registro (COPRE) a) nº 2/2010/COPRE/GTFAR/GGMED/ANVISA, em 19/03/2010 e b) nº 056090/10, expediente nº 747519/10-5, em 03/09/2010. Cumprimentos de exigência em 17/06/2010, expediente nº 506219/10-5, e em 01/10/2010, expediente nº 839436/10-9.

[3] Resolução - RE nº 2.894, de 9 de agosto de 2013, publicada em DOU Nº 154, 12/08/2013.

[4] RDC Nº 266/2019. "Art. 6º São pressupostos para admissibilidade dos recursos administrativos no âmbito da Anvisa: I – objetivos: a. previsão legal(cabimento); b. observância das formalidades legais; e c. tempestividade. II – subjetivos: a. legitimidade; e b. interesse jurídico."

[5] RDC nº 266/2019. "Art. 8º O recurso administrativo deve ser requerido mediante protocolo do interessado, com exposição dos fundamentos do pedido de reexame, no prazo de 30 (trinta) dias, contados a partir da intimação do interessado, se contra decisão: I - decorrente de análise técnica no âmbito de atuação da Agência; ou II - exarada no âmbito de sua gestão interna. §1º Os prazos de que trata este artigo serão computados excluindo o dia do começo e incluindo o do seu vencimento. §2º Os prazos de que trata este artigo somente começam a correr a partir do primeiro dia útil após a regular intimação do interessado. §3º Os prazos de que trata este artigo são contínuos, não se interrompendo nem suspendendo nos feriados e fins de semana. §4º Considera-se prorrogado o prazo até o primeiro dia útil subsequente, se o vencimento cair em fim de semana, feriado ou em dia que for determinado o fechamento da repartição ou o expediente for encerrado antes do horário normal."

[6] RDC nº 355/2020 (Revogada) - Dispõe sobre a suspensão dos prazos processuais afetos aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

[7] RDC nº 433/2020 - Revoga a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 355, de 23 de março de 2020, e suas atualizações, e dispõe sobre o arquivamento temporário de petições de medicamentos e produtos biológicos, o uso de assinatura digital e a disponibilização de cópias de processos administrativos por meio eletrônico.



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 22/06/2021, às 13:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1498482** e o código CRC **EF9AC5CC**.

Referência: Processo nº 25351.919034/2020-72

SEI nº 1498482