

## VOTO Nº 40/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo Datavisa nº: 25351.225914/2004-64

Expediente nº: 3474681/19-1

Retorno de vista de recurso contra a decisão da GGRREC que manteve o indeferimento da renovação de registro de medicamento genérico por inconsistências relacionadas à validação de metodologia. Alegação de que houve a renovação automática e que não caberia à Agência nova manifestação sobre o pleito. Improcedência das alegações. Acolhimento da sustentação oral e da documentação juntada ao recurso. O voto do Diretor Relator foi por NEGAR PROVIMENTO.

Posição do Diretor: DAR PROVIMENTO.

Área: GGMED

Empresa: Farmace Indústria Químico-farmacêutica Cearense Ltda.

CNPJ: 06.628.333/0001-46

Relator: Antônio Barra Torres.

### 1. Relatório

Trata-se de retorno de vista do recurso administrativo interposto sob expediente nº 3474681/19-1, pela empresa Farmace Indústria Químico-farmacêutica Cearense Ltda., em face da decisão em 2ª instância proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGRREC de NEGAR PROVIMENTO ao recurso sob expediente nº 1029879/12-7 contra o indeferimento do pedido de Renovação de Registro de Medicamento Genérico de 09/09/2009 (expediente nº 678903/09-0) relacionado ao medicamento aminofilina solução injetável, conforme [Aresto nº 1.323](#), publicado no Diário Oficial da União em 18/11/2019.

#### *Cronologia:*

01/09/2009 - protocolo do pedido de renovação;  
10/12/2012 - publicação do indeferimento da renovação;  
18/11/2019 - publicação da decisão da 2ª instância recursal.

Durante a análise foram emitidas quatro exigências.

A Renovação de Registro foi indeferida, em suma, pelos seguintes motivos:

a) validação de metodologia analítica para análise de teor do produto acabado com não conformidades; b) estudo de fotoestabilidade sem a informação de quantas horas o medicamento ficou exposto à luz UV; b) invalidação dos estudos de estabilidade devido a metodologia; c) não foi apresentada validação de metodologia de teor do produto acabado; d) o método anterior de determinação de teor do fármaco apresentado no Histórico de Mudanças do Produto no sistema Datavisa não é o método aprovado no registro do medicamento e tal mudança não foi peticionada.

Em seu recurso de 2ª instância a empresa não rebateu os motivos de indeferimento, limitando-se a discutir a tese de que a renovação de registro de produto pode ocorrer pela análise de mérito do pedido de renovação ou de forma automática, quando tal análise não for processada dentro da data limite estabelecida Lei nº 6.360/1976 art. 12, parágrafos 1º a 6º, sendo direito a todos, a renovação automática, desde que preenchidos os requisitos. Alegou que como houve a renovação automática, não caberia à Agência, nova manifestação sobre o pleito. Por fim, requer que o pedido seja acolhido, a fim de afastar a decisão que indeferiu o Pedido de Renovação de Registro do Medicamento Genérico Aminofilina.

Na Reunião Ordinária Pública – ROP 23/2020, realizada nos dias 15 e 16/12/2020, a Diretoria Colegiada tomou conhecimento da sustentação oral realizada pela representante da recorrente, Sra. Clarissa Queiroz ([link](#)), do Voto nº 147/2020/SEI/DIRE1 do Diretor Relator Antônio Barra Torres pela Negativa do Provimento ao recurso; e concedeu vista a este Diretor.

Feita essa síntese, passo à análise.

### 2. Análise

Conforme bem explicitada pelo relator em seu voto, as alegações apresentadas pela requerente não merecem prosperar, haja vista que a publicação da renovação automática não impede que a ANVISA realize posteriormente a apreciação do pedido e, caso necessário, formule exigências voltadas a atestar a segurança e a eficácia ou mesmo retire o produto de circulação, se constatado o descumprimento dos requisitos técnicos e legais.

Entretanto, apesar da inconsistência do pedido, considerando os argumentos

colocados pela representante da empresa na defesa oral, pedi vista ao processo para aprofundar o meu entendimento sobre o caso.

A aminofilina é um medicamento usado como broncodilatador e, de acordo com a bula, está indicada para o alívio sintomático da asma brônquica aguda e para o tratamento do broncoespasmo reversível associado com bronquite crônica e enfisema.

A Farmace Indústria Químico-farmacêutica Cearense Ltda., empresa situada em Barbalha/CE, detém o registro do medicamento genérico Aminofilina na forma farmacêutica de solução injetável desde 2005. A petição nº [678903/09-0](#) de 09/09/2009, que foi indeferida, refere-se ao primeiro pedido de renovação de registro do produto. Conforme citado, foram emitidas quatro exigências, restando como insatisfatórios os dados referentes à validação de metodologia analítica do produto acabado e do fármaco e os estudos de fotoestabilidade, o que levou a não aceitação dos estudos de estabilidade, como melhor especificado abaixo:

**Produto acabado:**

No caso da validação do método para análise de teor do produto acabado foram razões para o indeferimento: a ausência de identificação dos lotes das substâncias de referência e amostra; diferença em relação ao método já registrado; que na validação apresentada o parâmetro especificidade/seletividade foi realizado apenas com a análise do placebo, verificando se o mesmo interferia na leitura da amostra, não tendo sido feitas comparações frente às amostras armazenadas sob condições de stress. Os estudos de fotoestabilidade, por sua vez, foram considerados insatisfatórios porque não foi possível identificar por quantas horas o medicamento ficou exposto à luz ultravioleta.

**Fármaco:**

A empresa informou que a metodologia de análise do fármaco era farmacopeica, por isso não era necessário o envio da validação, no entanto, foram verificadas várias diferenças em relação à monografia, e não constava no processo sua validação.

Em 10/12/2012 foi publicado o indeferimento da renovação de registro do produto no Diário Oficial do União, e em 20/12/2012 a empresa interpôs recurso administrativo, que conferiu efeito suspensivo à decisão.

Ocorre que, passados mais de oito anos desde o indeferimento da petição, a empresa aditou ao presente recurso, sob expedientes nº [2658599/20-5](#), [2907738/20-9](#) e [3791020/20-5](#), novos documentos referentes aos métodos atuais para avaliação do produto acabado e do fármaco e respectivas validações à luz da RDC nº 166/2017, com potencial de esclarecer e sanar os pontos que motivaram o indeferimento.

Quanto às Boas Práticas de Fabricação, a Farmace possui Certificado de Boas Práticas - CBPF válido até 08/2022 para a linha de produtos estéreis (soluções parenterais de grande volume com esterilização terminal; soluções; parenterais de pequeno volume com esterilização terminal).

Ademais, de acordo com os Relatórios de Estudos de Estabilidade constantes nos últimos Históricos de Mudanças do Produto - HMPs no Datavisa, o fabricante do insumo farmacêutico ativo - IFA, Código Único B.0424, é o mesmo para aminofilina solução injetável de todas as quatro empresas que detêm registro do produto, quais sejam: Farmace, Hipolabor Farmaceutica Ltda., Teuto e Blau Farmacêutica S.A.

Destaco que, de acordo com a base Datavisa, não ocorreu nenhuma alteração pós-registro no produto objeto do presente recurso desde o seu registro, constando apenas atualizações enviadas nos HMPs e Notificações de Alteração Bula e Rotulagem, incluindo Nova Destinação - hospitalar, protocolizada em 14/12/2018, a qual foi anuída pela área técnica.

**Em relação aos dados de comercialização, de acordo com a Lista de Preços de Medicamentos disponível no sítio eletrônico da Anvisa, apenas três empresas, incluindo a Farmace, comercializam aminofilina na forma solução injetável.**

**Porém, a empresa Teuto notificou descontinuação temporária de fabricação do seu produto em 14/10/2020 sob expediente nº 3552748/20-0, justificando desinteresse comercial, em que informa a inexistência de estoque remanescente e que não há previsão para a reativação de fabricação. Destaco que, de acordo com o Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos - Sammed ( 1335114), a redução da oferta do produto já vem ocorrendo, decaindo em 2019 para 5,6% da quantidade vendida em 2018.**

**Além disso, de acordo com essa base, o número de unidades vendidas do produto da Blau Farmacêutica S.A. em 2019 corresponde a 1,8% da quantidade vendida em 2018, com tendência de redução da oferta.**

**De acordo com as informações de comercialização referentes ao 1º semestre de 2020, a aminofilina solução injetável da Farmace representou 55% desse mercado. Corroboram com esse dado as informações captadas na base IMS\_HMB, segundo as quais o produto da Farmace representou a maior parte das vendas em 2020 nos canais público e privado.**

Tal cenário indica um desinteresse comercial dos detentores de registro em manter os seus produtos no mercado nacional. Por outro lado, a Farmace aumentou

consideravelmente a oferta do seu produto nos últimos dois anos, de modo que o cancelamento do registro do medicamento aminofilina solução injetável de sua titularidade poderia desabastecer o mercado.

Em que pese o fato de terem sido emitidas quatro exigências, há agora à disposição desta Agência informações fornecidas pelo agente regulado que, ao meu ver, devem ser consideradas, uma vez que não se tratam de documentos faltantes na petição inicial; que o efeito suspensivo torna imperativo a adequação da documentação à legislação vigente, já que o produto permanece regular no mercado; e que o cancelamento do registro seria uma medida impactante ao mercado frente às razões do indeferimento.

Soma-se a isso, o fato de que a aminofilina solução injetável consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde - RENAME e figura em alguns protocolos de tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG, decorrente da infecção pelo novo coronavírus.

### 3. Voto

Pelos fatos e fundamentos expostos, voto por DAR PROVIMENTO ao recurso administrativo sob expediente nº 3474681/19-1 para que o processo retorne à área técnica para análise dos aditamentos protocolizados por meio dos expedientes nº [2658599/20-5, 2907738/20-9 e 3791020/20-5](#).

<http://saude.piracicaba.sp.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/Protocolo-tratamento-COVID-19-PDF.pdf>

<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/coronavirus/Notas%20T%C3%A9cnicas/NOTA%20T%C3%A9cnica%20COVID.19%20N.%2009.20%20Tratamento%20Farmacol%C3%B3gico.pdf>

<https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/04/2-versao-minuta-da-lista-SUGESTIVA-de-medicamentos-essenciais-no-combate-a-COVID-19-CONASEMS.pdf>

<https://www.gov.br/saude/pt-br/@search?SearchableText=aminofilina>



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 23/02/2021, às 15:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.599, de 8 de outubro de 2015

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](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 **1334068** e o código CRC **C3458549**.