

VOTO Nº 28/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.900029/2021-77

Recurso Administrativo. Indeferimento de petição de renovação de registro do medicamento fitoterápico – Gastroplantas.

Área responsável: CRES1/GGREC

Expediente: 0542582/20-4

Relator: Romison Rodrigues Mota

1. Relatório

1. Trata-se de recurso administrativo interposto pela empresa As Ervas Curam contra a decisão proferida em segunda instância, que conheceu do recurso e manteve o indeferimento relativo à petição de renovação de registro de produto fitoterápico – Gastroplantas.
2. De forma resumida, apresento a cronologia dos fatos:
 - Em 08/09/2015 a recorrente protocolou, por meio do Exp. nº 0807085/15-7, a petição de assunto 10690 – PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO – Renovação de Registro de Medicamento para o produto de nome comercial Gastroplantas;
 - A Anvisa se manifestou pelo indeferimento do pleito, em 07/01/2019, conforme publicação da RE nº 20, de 03/01/2019, no Diário Oficial do União (DOU) nº 4;
 - Em 21/01/2019 foi protocolado Recurso Administrativo contra o indeferimento da petição, conforme Exp. nº 0060287/19-6;
 - Foi emitido Despacho de Não Retratação da Gerência Geral de Medicamentos – GGMED, em 28/01/2019;
 - Foi publicado em 20/01/2020, o Arresto nº 1.338 da GGREC, conhecendo e negando provimento ao recurso;
 - Em 31/01/2020 a Coordenação Processante enviou à recorrente os fatos que

motivaram o indeferimento do recurso, por meio do Ofício nº 0316578207/CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA;

- Em 20/02/2020, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão em 2^a instância, por meio do expediente nº 0542582/20-4.

3. Considerando que nas instâncias anteriores não houve a retratação do feito o recurso foi

sorteado para minha relatoria em 01/06/2020, e neste momento é objeto de análise da Diretoria Colegiada.

4. Em síntese, é o relatório.

2. Análise

5. Conforme o Ofício nº 1104477182, emitido pela GGMED, passo a resumir os principais motivos, que levaram ao indeferimento da referida petição de renovação de registro:

Tendo em vista se tratar da primeira renovação de registro do medicamento ocorrida após a vigência da RDC nº 26, de 2014, foi necessário apresentar a documentação para adequação do controle de qualidade dos insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV) e do produto acabado, bem como definir o enquadramento do fitoterápico nas categorias de Medicamento Fitoterápico (MF) ou Produto Tradicional Fitoterápico (PTF).

Quanto ao enquadramento, a requerente optou, inicialmente, pela categoria de PTF com comprovação de segurança e eficácia nos termos do registro simplificado, publicado por meio da Instrução Normativa (IN) nº 2/2014.

No entanto, da análise das especificações do produto, ficou demonstrado que GASTROPLANTAS não atende integralmente aos critérios e requisitos indicados na referida IN para registro simplificado da espécie *Maytenus ilicifolia*, tendo em vista que o marcador avaliado nos ensaios de doseamento é taninos totais e não taninos totais expressos em pirogalol, como estabelecido na IN 2/2014.

Como se trata de adequação à norma de registro simplificado recentemente publicada, foi dada a oportunidade à empresa, por meio das diversas exigências técnicas exaradas, de adequar o produto ao marcador adequado. Para tanto, a empresa optou por alterar o marcador e método analítico, alterações essas que implicariam em alteração da posologia do medicamento.

No entanto, da avaliação da documentação apresentada pela requerente nos cumprimentos de exigência e nas petições pós-registro relacionadas, não restou demonstrada a segurança e eficácia do medicamento na nova posologia pleiteada, em virtude das alterações realizadas no método analítico de doseamento do marcador, visto que a empresa:

a) não embasou adequadamente a afirmação de que a fórmula “leva em consideração o peso molecular de taninos que varia de 500 a 3000 g/mol” e não há essa informação na monografia da Farmacopeia Brasileira 4^a edição utilizada como referência para o método;

b) não demonstrou tecnicamente o que denomina “fator de conversão em pirogalol”, utilizado em seu método analítico e ao qual a GMESP não encontrou referência nem na Farmacopeia Brasileira (4^a e 5^a edições) nem na literatura científica;

Pelos motivos expostos, a GMESP informou à empresa, por meio de exigência, que a alteração do método analítico de teor, com modificação da forma de expressão do marcador e, consequentemente da posologia, para atender às condições do registro simplificado de Espinheira-santa para o produto Gastroplantas não foi acatada, visto não ter sido suficientemente demonstrada a segurança de uso do produto em dose diária cerca de 4 vezes superior à atualmente aprovada e, assim, não restou comprovado que Gastroplantas atende aos requisitos da IN nº 2, de 2014.

Foi informado à empresa que, para que pudesse ser dada continuidade na análise da renovação de registro de Gastroplantas, seria necessário comprovar a segurança e eficácia do derivado vegetal presente em Gastroplantas (considerando pelo menos tipo de solvente, parte da planta e relação droga-derivado (DER)), na dose diária atualmente registrada e com o marcador atualmente aprovado “taninos totais”, deixando o produto de ser enquadrado como de registro simplificado.

Para comprovação da segurança e eficácia/efetividade de um produto tradicional fitoterápico, a empresa deve cumprir com o disposto nos artigos 22 a 26 da RDC nº 26, de 2014. No entanto, os documentos técnico-científicos apresentados pela requerente não comprovaram a segurança e eficácia do medicamento, de forma satisfatória, a fim de permitir o enquadramento como PTF.

6. Assim, como a comprovação da segurança e eficácia de um medicamento é condição essencial para manutenção do registro e, considerando que Gastroplantas não atende aos requisitos para registro simplificado vigente, nos termos da IN nº 2, de 2014 nem comprovou a segurança e eficácia/efetividade conforme disposto na RDC nº 26, de 2014 para Produtos Tradicionais Fitoterápicos, a GMESP sugeriu o indeferimento da renovação de registro pleiteada.
7. Em seu recurso a recorrente pleiteia a reconsideração da decisão e solicita o reconhecimento do efeito suspensivo e, posteriormente, que seja julgado e provido por esta Agência o recurso administrativo ora interposto.
8. A empresa ressalta ainda, que apresentou um aditamento ao Recurso em 1^a instância, demonstrando de maneira mais evidente a ausência de qualquer requisito sanitário para demonstrar que Gastroplantas permanecia seguro, eficaz e de qualidade. No entanto, a empresa entende que o aditamento não fora avaliado, pelo fato da situação do documento no Datavisa encontrar-se como “Aguardando análise”. Alega também, que o protocolo desse aditamento havia sido acordado com a GGREC em reunião ocorrida em 09/07/2019.
9. A documentação apresentada no aditamento mencionado anteriormente, protocolado por meio do expediente nº 2110823/19-4, de 04/09/2019, foi avaliada por esta instância recursal, onde concluiu-se que não há qualquer informação de diferente conteúdo daquela

apresentada no recurso em 2^a instância. Portanto, as considerações sobre o recurso em 2^a instância aplicam-se também ao aditamento em comento.

10. Ressalto, então, as principais alegações da recorrente sobre os motivos específicos do indeferimento da petição de renovação de registro:

- Justificou que o método analítico, atualmente aprovado, para doseamento de taninos totais no produto Gastroplantas foi baseado no método constante na Farmacopeia Brasileira 4^a edição (FB4), presente na monografia do insumo vegetal Hamamelis, o qual utiliza a sua fórmula, reagentes, tempos de reação e leitura em absorbância, diferentes do método atualizado posteriormente pela Farmacopeia Brasileira - 5a edição, método para determinação de taninos totais expressos em pirogalol, presente na monografia da droga vegetal Espinheira Santa.

- Em virtude dessa diferença, a empresa foi obrigada a fazer a adequação para conseguir atender ao novo marco regulatório, de maneira que, ao realizar essa adequação, o teor do princípio ativo passou a ser calculado em $(2,28 \pm 0,228)$ mg/mL de taninos totais expressos em pirogalol, sendo, dessa maneira, 3,5 vezes menor que o valor aprovado no registro sanitário inicial $(8,0 \pm 0,8)$ mg/mL de taninos totais, utilizando-se os dados preconizados pelo método da Farmacopeia Brasileira 4a edição.

- A empresa ressalta que a concentração menor exigida pelo novo marco regulatório de princípio ativo presente no produto Gastroplantas foi confirmada pelo laboratório Dall Soluções, contratado pela empresa para execução e comparação das duas metodologias de taninos (FB4 e FB5).

- Devido à constatação de que o produto apresentava quantidade de princípio ativo menor que aquela enviada no registro, seria necessário aumentar a ingestão diária do produto, alterando a posologia para 10 mL, 3 vezes ao dia, para alcançar a dose diária segura e eficaz preconizada pela IN n° 2/2014 (60 a 90 mg de taninos totais expressos em pirogalol) e, por conseguinte, garantir a eficácia do tratamento ao consumidor.

- A empresa acredita, que a metodologia da Farmacopeia Brasileira 4^a edição para doseamento de taninos totais, presente na monografia da droga vegetal de Hamamelis, mesmo sendo uma técnica válida, não era adequada para calcular taninos totais na droga vegetal de Espinheira Santa utilizada na produção do IFAV do produto Gastroplantas, levando-se ao cálculo incorreto do teor de taninos totais, e, consequentemente, à uma subdose do produto, ou seja, o consumidor estava ingerindo uma quantidade de princípio ativo menor que a dose diária estipulada pela IN 2/2014, durante todo o seu período de comercialização.

- A empresa então enviou as documentações técnico-científicas, comprovando o uso das folhas de espinheira santa há mais de 30 (trinta) anos sem qualquer risco sanitário, em preparações aquosas e hidroalcoólicas, mas como não existia na literatura extrato hidroalcoólico com o mesmo DER do IFAV (extrato hidroalcoólico de Espinheira Santa - DER 2:1) desenvolvido internamente, esta Agência não aceitou as documentações apresentadas, informando que não comprovavam a segurança e eficácia do medicamento nos termos

indicados pela Resolução-RDC n° 26, de 2014.

11. Diante do exposto acima, a empresa requer que a Anvisa reavalie o enquadramento do produto como PTF simplificado, conforme requisitos da IN n° 2/2014, e as adequações realizadas na metodologia analítica para o marcador analítico taninos totais expressos em pirogalol e posologia, estando dessa forma, comprovada a segurança e eficácia do produto.
12. Das alegações da recorrente depreendem-se duas inferências principais: a concordância com o posicionamento técnico sobre a inviabilidade de enquadramento como Produto Tradicional Fitoterápico, conforme os artigos 22 a 26 da RDC n° 26/2014, uma vez que a empresa não foi capaz de apresentar referências na literatura para extrato hidroalcoólico com o mesmo DER do insumo farmacêutico ativo vegetal (extrato hidroalcoólico de Espinheira Santa - DER 2:1) desenvolvido internamente; e que na análise desse recurso seja reavaliado apenas o enquadramento do produto como PTF simplificado, conforme requisitos da IN n° 2/2014. Dessa forma, manterei a análise apenas nesse sentido.
13. No que concerne ao fato da recorrente entender que o produto deveria ser enquadrado como de registro simplificado nos termos da IN nº 2/2014, esclarece-se que, como se tratava de norma de registro simplificado recentemente publicada, a recorrente teve oportunidade de prestar esclarecimentos necessários durante a análise da petição, sendo o tema amplamente discutido nas cinco exigências técnicas emitidas, visando adequação do produto à supracitada norma.
14. No recurso em 1^a instância, para comprovar que os métodos para determinação do teor de taninos totais entre as Farmacopeias Brasileira 4^a e 5^a edições fornecem resultados diferentes entre si, a empresa optou por contratar o serviço do Laboratório DALL Soluções Analíticas e Empresariais acreditado pelo Inmetro na ISO 17025 e pela Anvisa na REBLAS. Para evidenciar a alteração na resposta entre os dois métodos, a empresa optou por realizar a leitura de um padrão de Pirogalol na mesma concentração nos dois métodos diferentes para verificar a absorbância obtida. A absorbância obtida no doseamento desse padrão foi 15% menor no método da FB4 quando comparada ao método da FB5. Esse resultado é consideravelmente diferente daquele observado quando se avaliou um mesmo lote de cada forma farmacêutica (solução oral – lote 18110 e elixir – lote 17098) por cada um dos métodos, onde foi observado um valor 3,5x maior para o método da FB4 em relação ao método da FB5, ou seja, maior que 200%. Portanto, os resultados observados nas medições das absorbâncias da solução padrão não comprovam a diferença entre os dois métodos, alegada pela empresa.
15. Ainda sobre as alegações da empresa, relacionadas às diferenças entre os métodos analíticos empregados na FB4 e FB5, vale destacar o posicionamento da Farmacopeia Brasileira:

"A Farmacopeia manifestou-se informando que as diferenças no ensaio de teor de taninos constante das monografias de Maytenus ilicifolia são de menor impacto e não levariam à alteração no resultado na magnitude indicada pela empresa. A Farmacopeia Brasileira reforçou que, desde a 4a edição, o marcador já era calculado expresso em pirogalol e, portanto, essa foi apenas uma alteração para padronização e que as fórmulas do cálculo, embora apresentadas de forma distinta, não foram alteradas. Dessa forma, a empresa deve adequar o método analítico empregado para o cálculo do teor de taninos em seu fitoterápico (IFAV e produto acabado) ao método descrito na Farmacopeia Brasileira 5a edição (não é possível continuar a usar o método constante da monografia publicada na 4a edição, pois foi revogado)":

16. Portanto, a Farmacopeia Brasileira reforçou o entendimento de que as diferenças no ensaio de teor de taninos constante das monografias de Maytenus ilicifolia são de menor impacto e não levariam à alteração no resultado na magnitude indicada pela empresa. Não houve também alteração nas fórmulas de cálculo, conforme alegado pela empresa.
17. No recurso em 2^a instância, a recorrente não apresentou qualquer informação adicional capaz de sanar as diferenças observadas nos cálculos empregados no doseamento de taninos totais (Farmacopeia Brasileira 4^a edição) ou expressos em pirogalol (Farmacopeia Brasileira 5^a edição), que levariam ao aumento pleiteado pela empresa na posologia, além de não ter, mais uma vez, explicado tecnicamente valores empregados na fórmula utilizada para este cálculo.
18. Outros pontos que guardam relação direta com o doseamento de taninos no produto acabado e, consequentemente, com a alteração de posologia pleiteada para enquadramento do produto como PTF nos termos da IN nº 02/2014, para os quais a empresa não apresentou qualquer justificativa nesse recurso, são descritos a seguir:
 - a) a afirmação de que a fórmula “leva em consideração o peso molecular de taninos que varia de 500 a 3000 g/mol” não foi embasada adequadamente e não há essa informação na monografia da Farmacopeia Brasileira 4^a edição utilizada como referência para o método;
 - b) a empresa não demonstrou tecnicamente o que denomina “fator de conversão em pirogalol”, utilizado em seu método analítico e ao qual a GMESP não encontrou referência nem na Farmacopeia Brasileira (4^a e 5^a edições) nem na literatura científica;
19. Assim, pela não apresentação das justificativas para os apontamentos acima mencionados e considerando a manifestação da Farmacopeia Brasileira sobre as diferenças entre os métodos analíticos empregados nas 4^a e 5^a edições da FB, não resta comprovada que a indicação de uso de 10 mL de Gastroplantas 3 vezes ao dia, conforme proposto pela empresa, garante a dose diária determinada pela IN nº 2/2014 (60 a 90 mg taninos totais expressos em pirogalol) e nem que a ingestão diária de 30 mL de Gastroplantas seja segura.
20. Dessa forma, o inconformismo da Recorrente não merece ser acolhido, em virtude de não ter trazido nenhum elemento apto a infirmar as conclusões externadas nos Arrestos exarados pela Primeira Coordenação de Recursos Especializada.

3. **Voto**

Considerando o exposto, voto por CONHECER E NEGAR PROVIMENTO ao recurso de expediente nº 0542582/20-4.

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

Romison Rodrigues Mota

Diretor Substituto

Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**



Substituto, em 23/02/2021, às 17:02, 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 **1343663** e o código CRC **56AEBC54**.

Referência: Processo nº 25351.900029/2021-77

SEI nº 1343663