

VOTO Nº 164/2024/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.050812/2021-80
Expediente nº 1438420/23-4
Expediente indeferido nº 8553147/21-2

Recorrente: LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A
CNPJ: 17.159.229/0001-76

REGISTRO. MEDICAMENTO
GENÉRICO. IFA. REQUISITOS DA
RDC 318/2019 NÃO ATENDIDOS.
ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE.
ESTUDO DE DEGRADAÇÃO
FORÇADA. DOCUMENTAÇÃO
INSATISFATÓRIA.
INDEFERIMENTO.

VOTO POR CONHECER DO
RECURSO E NEGAR-LHE
PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. RELATÓRIO

Trata-se de recurso interposto sob o expediente nº 1438420/23-4, pela empresa LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 37ª Sessão de Julgamento Ordinária - SJO, realizada em 06/12/2023, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº 0844597/23-6 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 97/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

A empresa LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A

protocolou petição 155 - GENERICO - Registro de Medicamento, sob o expediente nº 8553147/21-2.

A petição 155 - GENERICO - Registro de Medicamento foi indeferida e esta decisão publicada no DOU nº 140 de 25/07/2023 por meio da Resolução RE nº 2.713, de 24/07/2023.

A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 0709281234, enviado em 25/07/2023 e lido pela empresa em 25/07/2023.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 11/08/2023, sob o expediente nº 0844597/23-6.

Em 14/11/2023, a empresa foi atendida em reunião pela CRES1, por meio de Videoconferência.

A GGREC decidiu por negar provimento ao recurso sendo essa decisão publicada por meio do Aresto nº 1.610 no DOU de 07/12/2023.

A empresa foi oficialmente informada do resultado da análise pelo ofício eletrônico nº 1393482231, o qual comunicou à empresa a decisão da GGREC.

Em 18/12/2023, sob o expediente nº 1438420/23-4, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo interposto em 1ª instância.

2. ADMISSIBILIDADE

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

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. No caso concreto, a ciência da autuada ocorreu em 11/12/2023 e o recurso administrativo de 2ª instância ora analisado, interposto em 18/12/2023. Portanto, o presente recurso é considerado tempestivo, sendo interposto por pessoa legitimada perante órgão competente, Anvisa, não tendo havido exaurimento da esfera administrativa.

Assim, com fundamento no disposto no Art. 63 da Lei

nº 9.784/1999, nos Arts. 6º e 8º da RDC nº 266/2019, no Art. 38 do anexo I da RDC nº 255/2018 e no Art. 3º, § 3º da Lei nº 13.411/2016, decido pelo CONHECIMENTO do Recurso Administrativo, seguindo para apreciação do mérito.

3. MÉRITO

A petição recorrida se refere ao indeferimento do pedido de registro de medicamento genérico com o princípio ativo cloridrato de tramadol. No dossiê encaminhado pela empresa para subsidiar o pedido de registro, foram apresentados Estudos de Estabilidade para o insumo farmacêutico ativo - IFA, considerados inválidos pela área técnica. Ademais, não foram apresentados estudos de fotoestabilidade e o estudo de degradação forçada apresentado estava incompleto, descumprindo a RDC 318/2019.

A RDC 318/2019, publicada em 07/11/2019, é a atual resolução que trata de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. No intuito de estabelecer um período de transitoriedade para aceitação de Estudos de Estabilidade conduzidos no âmbito de legislações anteriores, revogadas pela RDC 318/2019, o Art. 111 da norma determina:

Art. 111. Para petições de registro e mudanças pós-registro de medicamento e petições de regularização ou mudanças no IFA, quando solicitados Estudos de Estabilidade, serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas a que se refere o art. 114 desta Resolução, desde que uma das seguintes condições seja cumprida:

I- em qualquer caso, o estudo deverá haver sido finalizado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 6 (seis) meses contados da data de publicação desta Resolução;

II- no caso de mudanças pós-registro de medicamento ou mudanças pós regularização do IFA, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 6 (seis) meses contados da data de vencimento do lote mais antigo deste estudo, considerando o Prazo de Validade aprovado no momento do protocolo; ou

III- no caso de registros de medicamentos ou regularização de IFA, o estudo deverá haver sido iniciado

antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 24 (vinte e quatro) meses contados a partir do início do estudo.

(...)

Art. 114. Ficam revogados: I- a Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005; II- a Resolução - RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012; III- o item 5.6.3 da Resolução - RDC nº 08, de 2 de janeiro de 2001; IV- a Instrução Normativa - IN nº 4, de 11 de abril de 2007; V- a Orientação de Serviço nº 02/2013-GGMED/ANVISA, de 1º de fevereiro de 2013; e VI- a Orientação de Serviço nº 01/2012-GGMED/ANVISA, de 17 de outubro de 2012.

De acordo com a área técnica, o fabricante do IFA cloridrato de tramadol apresentou estudos de estabilidade de seis lotes diferentes, conduzidos na vigência da RDC 45/2012, revogada pela RDC 318/2019. No caso dos três primeiros lotes, os estudos foram iniciados em 10/08/2013 e finalizados em 10/08/2018. Foram apresentados apenas os estudos de longa duração. Conforme determinado na RDC 318/2019, inciso I, os estudos finalizados antes de 07/11/2019 (data de publicação da norma) e realizados seguindo o disposto em normas anteriores, só poderiam ser aceitos para protocolo até 07/05/2020 (seis meses após a data de publicação da resolução).

No caso dos três últimos lotes, os estudos foram iniciados em 28/08/2018 e tinham a previsão de término em 28/08/2023. Como o estudo não estava finalizado no momento do protocolo da petição, foi observada a data de início do estudo para verificar sua aceitabilidade. Conforme estabelecido na norma, no inciso III, o protocolo da petição deveria ter ocorrido até 28/08/2020 (vinte e quatro meses após o início do estudo) para que fosse aceita.

O referido pedido de registro foi protocolado em 30/12/2021, logo, após a data permitida para apresentação de estudos de estabilidade conduzidos no âmbito de normas revogadas pela RDC 318/2019. Dessa forma, os estudos são considerados inválidos, sendo motivo do indeferimento, conforme relatado no parecer técnico.

A empresa alega que, apesar da data de realização das análises dos estudos de estabilidade apresentados para o insumo ativo não atender o disposto na norma vigente, os estudos dos 3 lotes que se iniciaram no ano de 2018 apresentam os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração e

atendem integralmente o que é solicitado pela RDC 318/2019.

Reforçamos que apesar da data de realização das análises para os estudos de estabilidade apresentados para o insumo ativo, os estudos dos 3 lotes que se iniciaram no ano de 2018, apresentam os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração e atendem integralmente o que é solicitado pela RDC 318/2019. Foram realizados todos os testes exigidos pela norma vigente. Informamos adicionalmente que todos os testes requeridos para este insumo ativo, conforme compêndio oficial reconhecido pela Anvisa foram realizados para estes estudos iniciados em 2018 e que foram considerados pela empresa como adequados no momento. Não identificamos na norma a obrigatoriedade de repetir estudos com testes idênticos, ou seja, sem nenhuma complementação necessária, apenas devido a data de início dos estudos anteriores. Caso os estudos anteriores atendam integralmente a RDC 318/2019 principalmente os Art. 79 e 80 para o insumo ativo (print abaixo), não haveria motivação para sua recusa, cabendo efetivamente sua análise técnica pela Agência. A única motivação para recusa foi a data de início dos estudos e não o conteúdo técnico da documentação apresentada.

A afirmação da empresa de que a documentação apresentada cumpre integralmente os requisitos estabelecidos pela RDC 318/2019, no entanto, não prospera, tendo em vista que, na análise técnica, foram verificadas as seguintes inconformidades:

1- Não foi apresentado Estudo de Fotoestabilidade do IFA. De acordo com a RDC 318/2019, esse estudo deve ser apresentado, cumprindo as condições estabelecidas nos Artigos 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 73, 82, 83, 84, 85.

2- No estudo de degradação forçada apresentado pela empresa, o fabricante do IFA avaliou apenas os efeitos da fotólise. Segundo o Art. 37 da RDC nº 318/2019, “Os efeitos da temperatura, da umidade, da oxidação, da luz e a susceptibilidade à hidrólise em ampla faixa de valores de pH devem ser incluídos no Estudo de Degradação Forçada em IFA”. A empresa também não realizou a degradação forçada nas validações analíticas dos métodos de teor e substâncias relacionadas.

Dessa forma, além de os estudos de estabilidade serem considerados inválidos, foram apresentados estudos em desconformidade ao estabelecido na RDC 318/2019.

A empresa também alega que, ao indeferir o pedido de registro de forma sumária, houve a violação do disposto no Art. 29, da Lei 9.784/99 e que o Art. 39 da citada lei também corrobora a obrigação desta Agência em exarar a exigência.

Art. 29. As atividades de instrução destinadas a averiguar e comprovar os dados necessários à tomada de decisão realizam-se de ofício ou mediante impulsão do órgão responsável pelo processo, sem prejuízo do direito dos interessados de propor atuações probatórias.

§ 1º O órgão competente para a instrução fará constar dos autos os dados necessários à decisão do processo.

§ 2º Os atos de instrução que exijam a atuação dos interessados devem realizar-se do modo menos oneroso para estes.”

(...)

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.

O indeferimento sumário, ao contrário do alegado pela empresa, não significa que a Anvisa se isentou de executar a completude de análise do processo, tampouco que o fez em detrimento do interesse público. Conforme estabelecido pela RDC nº 204/2005, em seu Art 2º, § 2º, a petição cuja análise tem resultado insatisfatório, com base nos documentos apresentados, não está sujeita a solicitação de exigências técnicas. Ratifico, dessa forma, que o indeferimento sumário tem base normativa e, no caso em tela, é aplicado.

§ 2º As exigências referidas neste artigo deverão observar as seguintes diretrizes:

I - as petições ao serem analisadas pela área competente, somente poderão ser passíveis de diligências com vistas a informações e esclarecimentos sobre a documentação instruída quando do seu protocolo, com a remessa de exigência técnica ao interessado, ou seu responsável;

II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.

Parágrafo único. **A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição. (grifo nosso).**

Depreende-se, de todo o exposto, que a empresa apresentou a documentação que estava disponível no momento da submissão do pedido de registro do medicamento genérico. Nesse cenário, ainda que a área técnica tivesse exarado exigência, solicitando dados válidos de estabilidade, não haveria tempo hábil para a apresentação de novo estudo de estabilidade no curso da avaliação do processo, tendo em vista que seria necessário prazo mínimo de 6 meses para a apresentação do estudo de longa duração, conforme determina a RDC 318/2019.

Art. 6º Para petições de registro de medicamentos com IFA já registrado no país, de pós-registro de medicamento, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de IFA já existentes no Brasil, e para mudanças pósregularização de IFA, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 6 (seis) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.

A empresa encaminhou, na instrução da peça recursal, estudos de estabilidade de lotes mais recentes, no intuito de “demonstrar que a empresa fabricante do IFA realiza estes estudos adequadamente de tempo em tempo para confirmação constante da qualidade do ativo”.

Ocorre que, ratificando o exposto no VOTO Nº 97/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, não há previsão na regulamentação dessa agência para consideração de documentação adicional apresentada em fase recursal, conforme estabelecido na RDC 266/2019, que dispõe sobre os procedimentos relativos à interposição de recursos administrativos em face das decisões da Anvisa, particularmente em seu Art. 12:

Art. 12. Somente será admitida a juntada de provas documentais, em sede de recurso administrativo perante a Anvisa, nos seguintes casos:

I - quando as provas de que trata o caput deste artigo se referirem a fato ou a direito superveniente; ou

II - quando as provas de que trata o caput deste artigo se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidas aos autos.

Como se observa, a RDC nº 266/2019, em seu Art. 12, permite a juntada de provas documentais desde que tais provas se refiram a fato ou a direito superveniente ou quando as provas se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente

trazidos nos autos. Além disso, conforme pacificado pela Procuradoria Federal junto à ANVISA, entende-se que somente deve ser admitida em fase recursal a juntada de documentos que não eram imprescindíveis ao pedido inicial, mas que veiculariam informações adicionais ou esclarecimentos acerca da documentação apresentada, o que não corresponde ao caso em questão.

Por oportuno, esclareço que as argumentações ora trazidas pela requerente em sua peça recursal não obtiveram êxito em derrubar as razões que ensejaram o indeferimento da petição de registro.

4. **VOTO**

Ante o exposto, **VOTO POR CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO.**

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



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 24/07/2024, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 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 **3014976** e o código CRC **17285DBE**.

Referência: Processo nº
25351.904068/2024-96

SEI nº 3014976