

VOTO Nº 438/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 022/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.2

Processo Datavisa nº: 25000.026042/97-15

Expediente nº: 3779548/21-6

Empresa: União Química Farmacêutica Nacional S/A

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Medicamento: Nausicalm B6

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Recurso administrativo de renovação de registro, alteração de local de fabricação e inclusão de novo acondicionamento de medicamento similar.

A ausência de estudo de estabilidade em uso, de teste de eficácia de conservantes, de teste de bioisenção e de documentação técnica do fármaco e validação analítica reprovada, levam o indeferimento da petição, conforme com a RE nº 1/2005, RDC nº 37/2011 e RE nº 899/2003.

Voto por CONHECER e NEGAR provimento ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso administrativo interposto sob expediente nº 3779548/21-6, pela empresa União Química Farmacêutica Nacional S/A, contra a decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 30ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 25/08/2021, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso administrativo interposto sob o expediente nº 1130589/16-4 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria, descrita no Voto nº 167/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. O registro do medicamento NAUSICALM B6 foi concedido à recorrente por meio do processo nº 25000.026042/97-15 publicado no DOU de 29/05/1998.
3. Em 29/11/2012, a empresa protocolou a petição de Renovação de Registro de Medicamento Similar sob o expediente no 0968498/12-1.
4. Em 21/07/2014, a empresa protocolou a petição de Alteração Moderada do Processo de Produção sob o expediente nº 0587758/14-0 para a forma farmacêutica solução oral, a qual foi indeferida em 03/11/2015 pela RE nº 2.990 de 29/10/2015.
5. Em 21/07/2014, a empresa protocolou a petição de Alteração Moderada de excipiente sob o expediente nº 0600002/14-9 para a forma farmacêutica solução oral, a qual foi indeferida em 03/11/2015 pela RE nº 2.990 de 29/10/2015.
6. Em 21/07/2014, a empresa protocolou a petição de Alteração de Local de Fabricação do Fármaco sob o expediente nº 0600039/14-8.
7. Em 21/07/2014, a empresa protocolou a petição de Inclusão de Novo Acondicionamento

sob o expediente nº 0600026/14-6.

8. Em 14/12/2015, o Indeferimento da Renovação de Registro, da Alteração de Local de Fabricação do Fármaco e da Inclusão de Novo Acondicionamento foi publicado em DOU por meio da RE nº 3.444 de 11/12/2015.
9. Nesse mesmo dia, foram encaminhados os ofícios: nº 0888214152, nº 0888273158 e nº 0888304151 referentes as petições Renovação de Registro, Alteração de local de fabricação do fármaco e Inclusão de novo acondicionamento, respectivamente contendo os motivos do indeferimento, acessado pela recorrente no mesmo dia.
10. Em 24/12/2015, o recurso administrativo foi interposto pela empresa sob o expediente nº 1130589/16-4 contemplando as petições indeferidas.
11. Em 06/01/2016, a área técnica emitiu Despacho de Não Retratação da decisão proferida.
12. Em 25/08/2021, na 30ª SJO ficou decidido por NEGAR-LHE PROVIMENTO ao recurso protocolado pela recorrente.
13. Em 27/08/2021, a Coordenação Processante - CPROC enviou à recorrente os motivos do não provimento do recurso administrativo, por meio do ofício eletrônico nº 3379769212, acessado pela recorrente no mesmo dia.
14. Em 24/09/2021, a recorrente interpôs recurso administrativo, sob o expediente nº 3779548/21-6, contra a decisão proferida.

DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

15. 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.
16. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a Recorrente tomou conhecimento da decisão em 27/08/2021, por meio do ofício nº 3379769212, e que protocolou o presente recurso em 24/09/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.
17. 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
18. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

DO INDEFERIMENTO

19. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

(...)

Os principais motivos de indeferimento estão listados nos itens 17, 20, 21 e 25. Nos outros itens estão descritas outras não conformidades.

16. As informações contidas nos formulários de petição 1 e 2 da Renovação de Registro do Medicamento não estão devidamente preenchidas. A quantidade de propilenoglicol das apresentações de solução injetável não está em concordância com o registrado nesta Agência.

17. Com relação aos estudos de estabilidade apresentados:

Durante a inspeção de pós-registro (entre os dias 15 e 19 de junho de 2015) foram verificados os relatórios de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração até 24 meses nas condições de 40°C/UR 75% e 30°C/UR 75%, relativos aos lotes de solução

injetável n.º 1224756 (ampola de vidro âmbar – acondicionamento proposto), 1221439 (ampola de vidro incolor – acondicionamento aprovado), 1221439 (ampola de vidro âmbar – acondicionamento proposto), 1300865 (ampola de vidro âmbar – acondicionamento proposto). Foram realizados os seguintes testes nos estudos: descrição, pH, claridade de solução, teor de dimenidrinato e de cloridrato de piridoxina, material particulado, endotoxinas bacterianas e esterilidade. Todos os resultados ficaram dentro das especificações, no entanto não há dados brutos consistentes que sustentem os estudos de estabilidade e, portanto os mesmos não serão aceitos. Além disso, as análises dos estudos de estabilidade foram conduzidas com metodologia não aprovada. Os fabricantes de IFAs utilizados foram: dimenidrinato da Recordati (fabricante aprovado) e piridoxina da Jiangxi Tianxin Pharmaceutical (fabricante de fármaco proposto). Considerando que nos dados brutos apresentados constavam apenas as datas de análises registradas manualmente e que a empresa apagou todos os dados brutos gerados pelo equipamento sem a realização de backup, os estudos de estabilidade não serão aceitos.

Foi verificado também o relatório de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração do produto Nausicalm B6 solução oral (produzido na unidade de Santa Maria/DF em 03/2012, lote de 1000 L, embalagem primária frasco plástico opaco gotejador) até 24 meses, nas condições de 40°C/UR 75% e 30°C/UR 75%, relativo ao lote n.º 1307241. Foram realizados os seguintes testes nos estudos: descrição, determinação de volume, perda de peso, pH, claridade da solução, teor de piridoxina e dimenidrinato. Todos os resultados ficaram dentro das especificações, no entanto não há dados brutos consistentes que sustentem os estudos de estabilidade e, portanto os mesmos não serão aceitos. Além disso, as análises dos estudos de estabilidade foram conduzidas com metodologia não aprovada. Os fabricantes de IFAs utilizados foram: dimenidrinato da Recordati (fabricante de fármaco aprovado) e piridoxina da Chang Shu City Shun de Chemical (fabricante de fármaco aprovado). Considerando que nos dados brutos apresentados constavam apenas as datas de análises registradas manualmente e que a empresa apagou todos os dados brutos gerados pelo equipamento sem a realização de backup, o estudo de estabilidade não será aceito.

A seguir estão descritas as informações obtidas durante a inspeção de pós-registro de junho de 2015 a respeito dos estudos de estabilidade.

Foi observado que nos dados brutos entregues pela empresa para os estudos de estabilidade, os cromatogramas não apresentavam data de aquisição, apenas a data escrita manualmente. Durante a visita ao laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento a empresa foi questionada a respeito do motivo da ausência da data de aquisição nos cromatogramas referentes às análises dos estudos de estabilidade. A empresa informou que os equipamentos utilizados fornecem essa informação que poderia ser impressa na folha de resultados juntamente com os cromatogramas, no entanto, a empresa optou por retirar o campo de data de aquisição que fica automaticamente registrada no equipamento para que as datas das análises fossem colocadas manualmente. Após ser questionado, o responsável pelo Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento esclareceu que era apenas devido ao modelo de documento e não foi fornecida nenhuma justificativa técnica adicional. A equipe inspetora solicitou que um dos funcionários da empresa que acompanhou a inspeção demonstrasse no equipamento de cromatografia líquida como as análises dos testes de estabilidade ficavam armazenadas e foi constatado que a data de aquisição fica registrada, no entanto, ao imprimir os resultados a empresa retira esse campo do modelo do relatório e posteriormente apaga os dados brutos do equipamento e não guarda um backup dos mesmos. Portanto não foi apresentada nenhuma justificativa técnica aceitável para retirar a data de aquisição fornecida pelo próprio equipamento.

A empresa foi questionada sobre a manutenção dos dados brutos nos equipamentos de cromatografia líquida (HPLC e UPLC) e sobre o procedimento de backup dos dados cromatográficos. A empresa esclareceu que há 2 (dois) laboratórios separados (laboratório de controle de qualidade e laboratório de pesquisa e desenvolvimento), com finalidades e procedimentos distintos de manutenção dos dados brutos. No laboratório de controle de qualidade são realizadas as análises de liberação do controle de qualidade, de validação de processo e de validação de limpeza. Nesse laboratório, os equipamentos estão ligados em rede, é feito o backup trimestralmente dos dados e há audit trail.

No laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) são realizadas as análises dos estudos de estabilidade e as validações de métodos analíticos. Para esse laboratório, a empresa afirma não ter um procedimento bem estabelecido para manutenção dos dados gerados, mas que de maneira geral todos os dados são apagados semanalmente, não é feito o backup de nenhuma análise e não há audit trail.

A equipe inspetora foi até os equipamentos do setor de desenvolvimento analítico onde são analisados os dados dos estudos de estabilidade e das validações dos métodos analíticos e não constava nenhum dado. Foram observados os audit trail de alguns equipamentos do laboratório de desenvolvimento analítico, os quais continham a mensagem de que o audit trail havia sido salvo e apagado (foram solicitados os print screen das telas), entretanto os responsáveis nos informaram que os dados salvos do audit trail também são apagados.

O responsável declarou que os equipamentos do laboratório de pesquisa e desenvolvimento não continham audit trail. Informação incoerente com o que foi visto no equipamento, conforme já citado.

A empresa foi questionada em qual dia da semana os dados eram apagados, entretanto os responsáveis responderam que não havia um procedimento definido e que a data em que os dados eram apagados era variável.

Além disso, foi solicitado que a empresa apresentasse os logbooks com o registro das análises realizadas no laboratório de pesquisa e desenvolvimento de cada equipamento. Foram apresentados os logbooks das análises de 2015 em que os registros eram separados por data, cada dia em uma folha, os campos em branco não eram "cancelados", as páginas não eram numeradas e em alguns casos não havia uma folha para cada dia. Dessa maneira, não é possível saber se não foram realizadas análises nos dias em que não havia uma folha de registro ou se as mesmas foram extraviadas. Ressalta-se que no laboratório de controle de qualidade, o modelo de logbook era diferente. Os registros eram realizados sequencialmente (sem deixar linhas em branco) em um livro numerado.

Portanto, a empresa não apresentou nenhum dado bruto que sustente os estudos de estabilidade, visto que os cromatogramas apresentados não contém data de aquisição, apenas a data escrita manualmente e todos os dados nos equipamentos foram apagados sem realização de backup e, por isso, esses estudos de estabilidade não serão aceitos.

Após entrega do relatório de inspeção de pós-registro de medicamentos, a empresa além de apontar correções pontuais, apresentou as seguintes propostas para regularizar a situação dos produtos cuja Renovação de Registro de Medicamento foi objeto da inspeção: "A) Apresentação, através de aditamento ao registro de cada produto, dos resultados e dados brutos de outro Estudo de Estabilidade de Acompanhamento (com análise dos pontos 0 / 3/ 6/ 12 / 18 e 24 meses) que esteja em andamento ou que seja iniciado a partir de aceitação desta alternativa, de forma a comprovar a qualidade de cada um dos produtos citados; B) Condução de novos Estudos de Estabilidade Acelerado e Longa Duração para cada um dos produtos, com apresentação dos resultados e dados brutos obtidos ao término de cada período do Estudo através de aditamento ao processo de registro."

Estas propostas não foram aceitas, sendo os motivos de recusa explicitados abaixo.

Quanto aos estudos em andamento, uma vez que não há dados brutos que sustentem as análises em tempo inicial, não é possível analisar comparativamente os resultados obtidos e muito menos avaliar a tendência dos resultados ao longo do prazo de validade, logo estes não serão aceitos. Ressalta-se ainda, que estudos de acompanhamento, segundo o item 3.5 do anexo da resolução RE 1/2005 são preconizados apenas para produtos que não sofreram quaisquer alterações pós-registro e que possuam estudos de estabilidade acelerada e de longa duração concluídos. Uma vez que a empresa não possui dados que sustentem a estabilidade do produto, isto é, não possui estudos de estabilidade acelerada e de longa duração concluídos, não serão aceitos estudos de acompanhamento. Ressalta-se ainda que a comprovação da estabilidade de um produto é requisito fundamental para manutenção do seu registro e a empresa não possui nem ao menos estudos de estabilidade acelerado concluído e longa duração em andamento, conforme preconizado pela RE 1/2005 para garantir um prazo de validade provisório para os produtos em questão.

Conforme explicitado anteriormente os estudos de estabilidade das condições aprovada e proposta não serão aceitos. Dessa maneira as provas de estabilidade para as petições de Renovação de Registro de Medicamento (expediente 0968498/12-1), Alteração de local de fabricação do fármaco (expediente 0600039/14-8) e Inclusão de novo acondicionamento (expediente 0600026/14-6) foram consideradas insatisfatórias.

Portanto a empresa está em desacordo com o item IV - 1.11 da RDC 17/2007 (Renovação de Registro de Medicamento Similar) e com os itens II do art 116 (Inclusão de novo acondicionamento) e X do art 128 da RDC 48/2009 (Alteração de local de fabricação do

fármaco) por não apresentar estudo de estabilidade satisfatório nas condições propostas e aprovadas.

"RDC 17/2007

[...]

IV - DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR

1. Critérios e condições para renovação de registro

[...]

1.11 Resultados conclusivos de estudos de estabilidade de longa duração, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS."

RDC 48/2009

[...]

Art. 116. A petição de inclusão de novo acondicionamento deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

[...]

II. Relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes;

[...]

Art. 128. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

[...]

X. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado;"

18. A empresa não apresentou relatório de estudo de estabilidade em uso para o medicamento Nausicalm B6, forma farmacêutica solução oral.

19. A empresa apresentou relatório do teste de eficácia de conservantes da solução oral sem a respectiva metodologia analítica e sem referência bibliográfica. Durante a inspeção pós-registro, a empresa informou que utiliza como referência a Farmacopeia Brasileira, no entanto se essa referência for considerada as concentrações iniciais dos inóculos dos microrganismos utilizados estão incorretas. Portanto, o teste de eficácia de conservantes foi considerado insatisfatório.

20. A empresa não apresentou as etiquetas de pesagem e laudos de controle de qualidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) dimenidrinato e cloridrato de piridoxina emitidos pela União Química e pelos fabricantes dos fármacos utilizados na fabricação dos lotes de produto acabado n.º 703765 (solução oral) e n.º 702708 (solução injetável) submetidos aos estudos de equivalência farmacêutica nº EG-051/07 e nº EG-050/07 respectivamente. A empresa informou que esses documentos foram descartados, portanto considera-se que os estudos de equivalência farmacêutica da solução oral e solução injetável não são válidas já que não é possível comprovar as condições em que os lotes foram produzidos.

Portanto a empresa está em desacordo com o art 5 da RDC nº 134/2003 por não apresentar Estudo de Equivalência Farmacêutica válido.

"RDC 134/2003

Art. 5º Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registro cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004 e que se enquadram como similares, devem apresentar testes de equivalência farmacêutica, de acordo com o GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA."

21. A alteração moderada de excipiente da forma farmacêutica solução oral (expediente nº 0600002/14-9) foi indeferida dentre outros motivos por falta de provas de estabilidade da fórmula proposta da solução oral sem sorbitol. Portanto considerando que a fórmula aprovada nessa Agência é aquela que contém sorbitol e que o medicamento de referência (Dramin B6) não apresenta sorbitol em sua fórmula, o medicamento Nausicalm B6 não preenche os requisitos para bioisenção conforme item II do art 4º da RDC nº 37/2011.

"Seção I

Da bioisenção em razão da forma farmacêutica

Art. 4º Os estudos de bioequivalência para medicamentos genéricos ou similares serão dispensados para:

I - soluções aquosas (parenterais, orais, otológicas, oftálmicas e as administradas como inalatórios orais ou sprays nasais com ou sem dispositivo) que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador;”

[...]

§ 2º Na hipótese do inciso I, os seguintes critérios também deverão ser atendidos:

[...]

II - para soluções de uso oral que contenham excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade do fármaco (como, por exemplo, manitol, sorbitol, maltitol, laurilsulfato de sódio, etoxilato de óleo de ricino, polissorbato 80 e outros), o medicamento teste deverá conter, no que diz respeito a esses excipientes, qualitativamente os mesmos do medicamento de referência e em quantidade compatível com a função pretendida na forma farmacêutica; e (grifo nosso).

Dessa maneira, considerando que a forma farmacêutica solução oral não é biosenta e que não foi apresentado nenhum estudo de bioequivalência aprovado, a empresa está em desacordo com o artigo 7º da Resolução RDC nº. 134/2003, modificado pela Resolução RDC nº. 37/2011 que em seu art. 21 apresenta a seguinte redação:

“Art. 21. O art. 7º da Resolução RDC nº. 134, de 29 de maio de 2003, passa a vigorar com a seguinte redação:

‘Art. 7º Por ocasião da segunda renovação após 29/05/2003, os detentores de registros de medicamentos similares não isentos da prova de biodisponibilidade relativa deverão apresentar os resultados desta prova, com exceção dos produtos definidos nos arts. 8º e 9º, no formato proposto pelo GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA, anexo à Resolução RE nº. 895/03 e suas atualizações.’”

22. A empresa não apresentou a documentação técnica do fármaco piridoxina do fabricante Chang Shu City Shun de Chemical e informou que nunca recebeu essa documentação do fabricante de fármaco. Portanto a empresa não possui informações a respeito do IFA da Chang Shu City Shun de Chemical que está aprovado e utiliza o IFA produzido pela Jiangxi Tianxin Pharmaceutical cuja alteração proposta no expediente 0600039/1-48 não apresenta provas de estabilidade satisfatórias e não foi autorizada.

Ressalta-se também que em função da falta de informações a respeito do IFA fabricado pela Chang Shu City Shun de Chemical não foram apresentadas as alterações entre o IFA produzido pelas duas fabricantes de fármaco (rota de síntese, impurezas, controle de qualidade, solventes residuais, etc).

Além disso, não foi apresentada caracterização do fármaco cloridrato de piridoxina fabricado pela Jiangxi Tianxin Pharmaceutical (fabricante de fármaco proposto).

Com relação à documentação técnica do fabricante do fármaco dimenidrinato produzido pela Recordati Industria Chimica & Farmaceutica S.p.A verificou-se que o estudo de estabilidade do fármaco foi conduzido com apenas um dos componentes do dimenidrinato. A empresa fabricante do medicamento não soube esclarecer o motivo de o estudo ter sido conduzido dessa maneira.

23. A empresa apresentou laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a um lote emitido pelo fabricante do medicamento, no entanto o documento não informa qual a metodologia analítica utilizada.

24. A empresa fabricante do medicamento não realiza a análise do solvente residual tolueno (classe 2 conforme classificação ICH e descrito na documentação técnica do fármaco Recordati Industria Chimica & Farmaceutica S.p.A – Itália) no fármaco dimenidrinato.

25. A empresa apresentou relatórios de validação dos novos métodos analíticos do produto acabado e os mesmos foram considerados insatisfatórios.

Durante a inspeção de pós-registro de medicamentos realizada entre 15/06/2015 e 19/06/2015 na unidade de Santa Maria/DF foi verificado o relatório de validação do método analítico de teor para o produto acabado solução oral n.º BR-PVA-LAB-CFQ-163, datado de 21/10/2011. A validação foi realizada com o padrão primário, lotes n.º J1H302 de dimenidrinato (USP) e n.º Q0G409 de piridoxina (USP). O parâmetro especificidade está em desacordo com a Resolução RE n.º 899/2003, pois a empresa não esclareceu porque o pico que aparece no tempo 5,5 min no placebo não é visualizado no

cromatograma da corrida da amostra. A empresa informou que não foi realizada nenhuma investigação para averiguar o ocorrido. Além disso, o parâmetro exatidão é feito com amostra do produto acabado e, portanto, em desacordo com a Resolução RE n.º 899/2003, item 2.7.2. Os parâmetros limite de quantificação e limite de detecção estão em desacordo com a Resolução RE n.º 899/2003, pois foram feitos com apenas 2 (duas) curvas e não com 3 (três) como preconizado na legislação. O parâmetro robustez não apresenta critério para aceitação, apenas calcula o desvio padrão relativo das áreas dos picos dos experimentos e não compara a condição normal com a condição alterada para determinar se o método é robusto ou não.

Também foi verificado o relatório de validação do método analítico de teor para o produto acabado solução injetável n.º BR-PVA-LAB-CFQ-087, datado de 16/08/2010. A validação foi realizada com o padrão primário, lotes n.º J1H302 de dimenidrinato (USP) e n.º Q0G409 de piridoxina (USP). O parâmetro especificidade está em desacordo com a Resolução RE n.º 899/2003, pois a empresa não esclareceu porque o pico que aparece no tempo 7 min da primeira injeção da corrida do placebo está deformado e claramente diferente do pico da segunda injeção do placebo. A empresa informou que não foi realizada nenhuma investigação para averiguar o ocorrido. Além disso, o parâmetro exatidão é feito com amostra do produto acabado e, portanto, em desacordo com a Resolução RE n.º 899/2003, item 2.7.2. Os parâmetros limite de quantificação e limite de detecção estão em desacordo com a Resolução RE n.º 899/2003, pois foram feitos com apenas 2 (duas) curvas e não com 3 (três) como preconizado na legislação. O parâmetro robustez não apresenta critério para aceitação, apenas calcula o desvio padrão relativo das áreas dos picos dos experimentos e não compara a condição normal com a condição alterada para determinar se o método é robusto ou não.

Portanto a empresa está em desacordo com os seguintes itens da RE 899/2003:

“RE 899/2003

2.1. Especificidade e Seletividade

É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz.

[...]

2.5. Limite de Detecção

[...]

em que: DPa é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. Este desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da curva de calibração proveniente da análise de um número apropriado de amostras do branco;

IC é a inclinação da curva de calibração.

[...]

2.6. Limite de Quantificação

[...]

em que: DPa é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. Este desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da curva de calibração proveniente da análise de um apropriado número de amostras do branco;

IC é a inclinação da curva de calibração.

[...]

2.7. Exatidão

[...]

2.7.2. Forma Farmacêutica

2.7.2.1. na análise de uma amostra, na qual quantidade conhecida de fármaco foi adicionada a uma mistura dos componentes do medicamento (placebo contaminado);”

(...)

DA DECISÃO DA GGREC

20. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

ALEGAÇÕES DA EMPRESA

21. Inicialmente, antes de se adentrar ao mérito, a recorrente relatou o histórico do registro do medicamento, no intuito de subsidiar os fundamentos de seu recurso, esclarecendo que o medicamento em questão teve o registro concedido em 1998. Declarou que as fórmulas registradas da solução oral e solução injetável são as mesmas descritas na documentação do processo de renovação de registro protocolado em 2012.
22. Nessa renovação, a recorrente solicitou a análise conjunta da petição de alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise (expediente nº 0968712/12-2), da unidade de Pouso Alegre (local registrado), para Brasília (local proposto), destacando que a petição de alteração de local de fabricação foi analisada e deferida pela Autarquia.
23. Posteriormente, com o objetivo de alterar o fabricante do IFA cloridrato de piridoxina para um novo fornecedor e incluir novos acondicionamentos para ambas às formas farmacêuticas, a recorrente protocolou as petições de pós-registro, expedientes nº 0600039/14-8 e 0600026/14-6, em 21/07/2014.
24. Entretanto, descreveu que, em 14/12/2015, teve ciência do indeferimento das petições de renovação de registro do medicamento, alteração de local de fabricação do fármaco e inclusão de novo acondicionamento do medicamento NAUSICALM B6, mediante recebimento dos ofícios nº 0888214152, nº 0888273158 e nº 0888304151.
25. Dessa forma, explicou que apresentou um único recurso, expediente nº 1130589/16-4, contestando os motivos dos indeferimentos, o qual se encontra aguardando julgamento e em reunião virtual (14/08/2020), apresentou à CRES1/GGREC considerações a respeito da reunião, encaminhando os argumentos discutidos, a fim de propiciar maior robustez à defesa, frente a decisão de indeferimento das petições em apreço.
26. Contudo, em 25/08/2021, o recurso administrativo foi avaliado e julgado pela GGREC, tendo, para surpresa da empresa, como decisão, negar provimento ao recurso, justificando a Agência que as alegações da recorrente não foram suficientes para reversão da decisão.
27. No entanto, a recorrente entende que houve equívoco quanto à manutenção do indeferimento da petição de renovação de registro do medicamento, visto que os principais motivos que levaram ao indeferimento do pleito se referem às provas técnicas das petições de pós-registro de alteração de local de fabricação do fármaco e de inclusão de novo acondicionamento, e não à documentação apresentada no processo de renovação de registro.
28. Quanto ao mérito, a recorrente destacou que as argumentações descritas abaixo foram divididas em:

- 1) argumentação contra a decisão de indeferimento da renovação de registro do medicamento, para o qual foram apresentadas provas técnicas conforme a condição registrada; e
- 2) argumentação contra a decisão de indeferimento das petições de Alteração de local de fabricação do fármaco e de Inclusão de novo acondicionamento, para o qual foram apresentadas provas técnicas para solicitação de alterações/inclusões pós-registro, visto terem objetos diferentes.

29. De acordo com o ofício nº 0888214152, foram 10 (dez) os motivos que levaram ao indeferimento da renovação de registro do medicamento NAUSICALM B6. Em relação aos itens motivadores, a recorrente apresentou a seguinte defesa:
30. Em relação ao preenchimento de formulários (FP1 e FP2) com informações divergentes, a

recorrente argumentou que foi um erro pontual e o FP1 foi devidamente corrigido na documentação protocolada no recurso.

31. Quanto à inclusão de data de aquisição dos cromatogramas no estudo de estabilidade, a recorrente relatou que apresentou plano de ação com revisão dos dados brutos das análises de estudo de estabilidade, com inclusão da informação da data de aquisição, a fim de possibilitar rastreamento, conforme política de segurança do sistema.
32. No que se refere a ter procedimento definido de manutenção do ciclo de vida dos dados brutos nos equipamentos de cromatografia líquida (HPLC e UPLC) e backup dos dados do sistema, a recorrente informou que realizou revisão de procedimento, padronizando a execução de cópias de segurança de dados e garantindo a manutenção de dados para rastreabilidade de dados arquivados fisicamente.
33. A recorrente registrou que, para atender à padronização de preenchimento de livros de registros (logbooks), realizou revisão de procedimento, ressaltando que os documentos estão em constante atualizações, inclusive estando adequados à norma vigente (RDC nº 318/2019), de modo a atender às normas sanitárias e mantendo um processo de melhoria contínua. Portanto, entende que todos os apontamentos descritos no momento da inspeção foram atendidos integralmente.
34. Também, destacou que um ponto importante é que a estabilidade do lote nº 1307241 (solução oral) não faz parte do processo de renovação de registro, nem dos pós-registros de alteração de local de fabricação do fármaco ou Inclusão de novo acondicionamento. Assim, entende que não poderia ser um fato motivador de indeferimento das petições em apreço.
35. No que se refere à ausência do estudo de estabilidade em uso para a solução oral, informou que, à época do protocolo de petição, a ANVISA costumava solicitar o estudo de estabilidade em uso através de notificações de exigência, solicitando apresentação de estudos de estabilidade de acordo com o Guia do ICH.
36. Atualmente, a norma vigente expressa claramente a necessidade de realização do estudo de estabilidade em uso para fins de registro e pós-registro de medicamentos, trazendo orientações de forma adequada para a realização do referido estudo.
37. Em relação aos estudos de estabilidade acelerada, longa duração e em uso (solução oral), reiteramos que serão encaminhados novos estudos, em conformidade com a resolução vigente, juntamente à avaliação de fotoestabilidade, demonstrando que o produto permanece estável nas condições propostas durante o prazo de validade pretendido.
38. A respeito da apresentação do teste de eficácia do sistema conservante sem metodologia analítica ou referência bibliográfica e em desacordo com a Farmacopeia Brasileira quanto às concentrações iniciais do inóculo dos microrganismos utilizados, a recorrente destacou que o mesmo é requerido obrigatoriamente apenas em petições relacionadas a alterações de formulações, quando há modificação do sistema conservante.
39. Dessa forma, a recorrente informou que esses estudos serão apresentados mediante novo protocolo de alteração de excipiente, a ser protocolado em breve, acompanhado da metodologia analítica utilizada. Informou que tal petição será pleiteada para comprovação da bioisenção do medicamento, item também questionado no ofício de indeferimento.
40. Acerca dos indeferimentos que tratam do estudo de equivalência de ambas as formas farmacêuticas e da justificativa de bioisenção para a solução oral, apresentado na petição de renovação de registro do medicamento de 2007 e 2012, respectivamente, a área técnica informou que a formulação aprovada (apresentada na renovação de registro) não preenchia os requisitos para bioisenção, conforme item II do art. 4º da RDC nº 37/2011, por conter o componente sorbitol na sua formulação, enquanto o medicamento de referência não o possuía.
41. Todavia, a formulação descrita no processo de renovação de registro não é a mesma proposta nos processos de pós-registro supracitados. Além disso, a recorrente entende

que os estudos de equivalência não são provas técnicas requeridas para as alterações pós-registro citadas. Portanto, entende que tais motivações não possuem relação com o pós-registro de alteração de local de fabricação do fármaco ou inclusão de novo acondicionamento, visto se referirem a provas inerentes à condição aprovada no medicamento e ao processo de renovação de registro.

42. Quanto à documentação relacionada aos fabricantes dos IFA's (dimenidrinato e cloridrato de piridoxina), a recorrente considerou que a alteração do local de fabricação do IFA foi pleiteada para a substituição do fármaco cloridrato de piridoxina, sem alteração do fármaco dimenidrinato do fabricante RECORDATI. Logo, as motivações relacionadas (a este último fabricante) somente deve ser considerada para o processo de renovação de registro, cujas argumentações foram descritas no item anterior.
43. A respeito da documentação do IFA cloridrato de piridoxina, a área técnica informou não ter tido acesso aos dados do fabricante do IFA aprovado, pois não foram apresentadas na referida petição as alterações realizadas entre o fabricante do IFA aprovado e o proposto.
44. Contudo, conforme exposto no item anterior, a empresa informou que tentou por diversas vezes obter a documentação técnica do IFA cloridrato de piridoxina do fabricante CHANG SHUN CITY SHUN CHEMICAL, não tendo logrado êxito. Assim, protocolou o pós-registro de alteração do local de fabricação do fármaco para sua substituição.
45. Quanto à ausência da caracterização do fármaco cloridrato de piridoxina na documentação técnica do fabricante do IFA proposto, JIANGXI TIANXIN PHARMACEUTICAL, a recorrente informou que a mesma foi enviada mediante aditamento ao recurso (Anexo XII).
46. Assim, a recorrente acredita que o indeferimento pela ausência de informações do fabricante aprovado e não apresentação de relatório de caracterização na documentação técnica do fabricante proposto foi desproporcional: primeiro por ser a única opção de sanar o problema da falta de documentação aprovada e segundo que poderia ter dada a pela possibilidade de questionamento via notificação de exigência.
47. A respeito da não descrição da metodologia analítica utilizada no controle de qualidade do IFA, a recorrente esclareceu que toda documentação exigida às alterações de pós-registro foi devidamente apresentada, conforme previsto na RDC nº 48/2009. Contudo, por se tratar de um método farmacopeico, houve apenas a citação dos compêndios oficiais seguidos.
48. Portanto, entende que, ao apresentar justificativa, não seria necessária apresentação da metodologia, visto seguir o compendio oficial. Também, esclareceu que, de fato, o laudo não descrevia a referência utilizada, pois não fazia parte da estrutura do documento. Contudo, a empresa jamais se negaria a apresentar tal informação, se esta fosse solicitada por meio de uma exigência técnica.
49. A recorrente ressaltou que os métodos analíticos empregados no controle de qualidade dos fármacos dimenidrinato e cloridrato de piridoxina foram apresentados no recurso em primeira instância e que a documentação técnica dos fármacos, incluindo metodologias e validação analítica atualizada, serão encaminhados após emissão de exigência pela Agência.
50. Em relação à ausência de análise de tolueno no controle de qualidade do fármaco dimenidrinato, a recorrente entende que essa citação se refere ao fabricante do IFA registrado, que não foi objeto de alteração pós-registro. Portanto, tal motivação se aplicaria apenas ao indeferimento da renovação de registro do medicamento. Entretanto, a recorrente registrou que irá adotar o controle de solventes residuais e a validação a ser apresentada à Anvisa.
51. Quanto ao último motivo de indeferimento citado nos ofícios, que se refere aos relatórios de validação analítica do método de teor do medicamento solução oral e injetável (BR-PVA-LAB-CFQ-163 e BR-PVA-LAB-CFQ-087), a área técnica informou que os referidos relatórios estavam em desacordo com a RE nº 899/2003, vigente à época.
52. Entretanto, a recorrente entende que os esclarecimentos sobre os cromatogramas, critérios

de aceitação de robustez e complementação dos parâmetros de limite de quantificação e exatidão poderiam ter sido sanados via notificação exigência, não sendo razoável o indeferimento sumário das petições.

53. Dado o exposto, considerando o indeferimento sumário das referidas petições, em descumprimento ao art. 39 da Lei nº 9.784/99, a recorrente entende que os itens motivadores do indeferimento foram plenamente justificados.
54. Dessa forma, requer que a decisão proferida seja reconsiderada, dando provimento parcial e que as petições retornem para análise técnica, pautando-se nos princípios da isonomia, razoabilidade, proporcionalidade e da economia processual, e que informações adicionais possam ser disponibilizadas pela empresa, por meio de cumprimento de exigência, possibilitando a manutenção do registro do produto e evitando risco de desabastecimento no mercado.

ANÁLISE

55. Trata-se de recurso administrativo em face Aresto nº 1.451, publicado no DOU nº 162, de 26/8/2021, Seção 1, págs. 79-80, no qual a Recorrente reitera os argumentos lançados no apelo à Segunda Instância Recursal - GGREC.
56. Ocorre que, o inconformismo da Recorrente não merece ser acolhido, em virtude de não ter trazido nenhum elemento apto a invalidar as conclusões externadas no Aresto e fundamentadas no VOTO Nº 167/2021/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e no DESPACHO Nº 88/2022-GGREC/GADIP/ANVISA.
57. Sem perder de vista o ônus dessa instância julgadora, de proferir nova decisão de forma motivada, em estrita observância ao que dispõe a Lei do Processo Administrativo Federal, o Código de Processo Civil e, principalmente, a Constituição Federal, DECLARO que MANTENHO a decisão recorrida pelos seus próprios fundamentos, os quais passam a integrar o presente voto.
58. Isso porque o §1º do Art. 50 da Lei nº 9.784/1999 autoriza a declaração de concordância com fundamentos de anteriores decisões, situação que se amolda ao caso em tela, motivo pelo qual passam as razões de NEGAR PROVIMENTO do Aresto nº 1.451/2021 da GGREC a integrar, absolutamente, este ato.

CAPÍTULO XII - DA MOTIVAÇÃO

Art. 50. Os atos administrativos deverão ser motivados, com indicação dos fatos e dos fundamentos jurídicos, quando:

I - neguem, limitem ou afetem direitos ou interesses;

II - imponham ou agravem deveres, encargos ou sanções;

III - decidam processos administrativos de concurso ou seleção pública;

IV - dispensem ou declarem a inexigibilidade de processo licitatório;

V - decidam recursos administrativos;

VI - decorram de reexame de ofício;

VII - deixem de aplicar jurisprudência firmada sobre a questão ou discrepem de pareceres, laudos, propostas e relatórios oficiais;

VIII - importem anulação, revogação, suspensão ou convalidação de ato administrativo.

§ 1º A motivação deve ser explícita, clara e congruente, podendo consistir em declaração de concordância com fundamentos de anteriores pareceres, informações, decisões ou propostas, que, neste caso, serão parte integrante do ato.

(...)

59. Pelo exposto, mantenho o Aresto recorrido pelos seus próprios fundamentos, apresentados no VOTO Nº 167/2021/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e no DESPACHO

Nº 88/2022-GGREC/GADIP/ANVISA, adotando-os integralmente ao presente voto, os quais transcrevo a seguir:

VOTO Nº 167/2021/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA

Ao interpor o recurso administrativo, a recorrente apresentou alegações com o intuito de que fosse revista a decisão de indeferimento das petições de renovação de registro, alteração de local de fabricação do fármaco e inclusão de novo acondicionamento do medicamento NAUSICALM. B6.

Registra-se que para as petições pós registros de Alteração moderada do processo de produção, expediente nº 0587758/14-0 e Alteração moderada de excipiente nº 0600002/14-9, a recorrente não protocolou recurso administrativo.

Conforme pode ser verificado na documentação apresentada em recurso, a recorrente ao contra argumentar os motivos do indeferimento não apresentou nenhuma documentação que contestasse a decisão da área técnica. Pelo contrário, a recorrente apenas se comprometia a realizar aditamento e submissão de petições de pós registro com intenção de adequar os documentos que motivaram o indeferimento.

Em relação, as argumentações apresentadas em recurso e no aditamento protocolado (0167715/21-2), tem-se as seguintes considerações:

1) No que se refere Forma Farmacêutica Solução Injetável:

a) Estudo de Estabilidade: Na auditoria Pós-registro, foi identificado no relatório de estabilidade utilizado para alteração de acondicionamento (ampola de vidro incolor / ampola de vidro âmbar), não haver dados brutos consistentes arquivados que sustentem o estudo de estabilidade. Visto que se identificou que os dados brutos apresentados foram registrados manualmente, dados brutos gerados pelo equipamento foram apagados sem realização de back-up, inviabilizando a aceitação do estudo de estabilidade.

A RDC nº 17/2010, vigente à época, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, em seu art. 205, determinava que:

Art. 205. Os dados podem ser registrados por meio de sistema de processamento eletrônico, por meios fotográficos ou outros meios confiáveis.

§ 1º As fórmulas mestras/fórmulas Padrão e os Procedimentos Operacionais Padrão relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis e a exatidão dos dados registrados deve ser verificada.

§ 2º Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados contidos nos computadores.

§ 3º Deve haver registro das alterações realizadas.

§ 4º O acesso aos computadores deve ser restrito por senhas ou outros meios.

§ 5º A entrada de dados considerados críticos, quando inserida manualmente em um sistema, deve ser conferida por outra pessoa designada.

§ 6º Os registros eletrônicos dos dados dos lotes devem ser protegidos por meio de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outros meios.

§ 7º Durante o período de retenção, os dados devem estar prontamente disponíveis. (grifo dados)

Visto que a recorrente em sua defesa apresentaria plano de ação, na qual encaminharia novo estudo de estabilidade e fotoestabilidade e, portanto, reconheceu que não haver dados brutos que sustentassem os estudos de estabilidade realizados, pois evidenciou-se descumprimento da legislação sanitária vigente. Assim, mantém-se o indeferimento para esse item.

b) Documentação do Fármaco: No que se refere a não apresentação de etiquetas de pesagem e laudos de controle de qualidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) utilizados no estudo de Equivalência Farmacêutica, no qual a recorrente se justificou que possuía todos os dados mencionados e os manteve sob guarda durante período preconizado em procedimento operacional vigente na empresa à época, o qual previa a incineração dessa classe de documentos após 01 (um) ano após o vencimento do lote.

Como não existia norma que determinava expressamente o envio dessa documentação para submissão de registro e suas alterações, ou seu arquivamento por tempo indeterminado, não seria razoável invalidar os estudos devido à ausência de apresentação

08 (oito) anos depois.

Assim, verifica-se que não houve a omissão da empresa em apresentar as documentações solicitadas devido ao grande lapso temporal para solicitação da documentação, entendendo pela retratação desse item motivador do indeferimento.

c) Preenchimento dos formulários de petições (FP1 e FP2): Em relação ao preenchimento incorreto das informações apresentadas nos formulários de petições (FP1 e FP2), na qual a recorrente esclareceu que houve “equivoco pontual” referente a informação da quantidade do excipiente propilenoglicol descrito com unidade de medida incorreta, e que o documento em questão foi corrigido e apresentado como anexo no recurso administrativo, entende-se por se tratar de uma não conformidade considerada de baixo impacto, que foi plenamente justificada, credita-se a aplicação do princípio da boa-fé, acolhendo-se a justificativa da recorrente, retratando-se esse item do indeferimento.

2) No que se refere Forma Farmacêutica Solução Oral:

a) Estudo de Estabilidade: Mesmo motivo identificado na auditoria Pós-registro, para forma farmacêutica injetável (item 1a), por não haver dados brutos consistentes arquivados que sustentem o estudo de estabilidade. Os dados brutos foram registrados manualmente e os dados gerados pelo equipamento foram apagados sem realização de back-up, inviabilizando a aceitação do estudo de estabilidade, em evidente descumprimento da legislação sanitária vigente. Assim, mantém-se o indeferimento para esse item.

b) Documentação do Fármaco: No que se refere a não apresentação de etiquetas de pesagem e laudos de controle de qualidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) utilizados no estudo de Equivalência Farmacêutica, no qual a recorrente se justificou que possuía todos os dados mencionados e os manteve sob guarda durante período preconizado em procedimento operacional vigente na empresa à época, o qual previa a incineração dessa classe de documentos após 01 (um) ano após o vencimento do lote.

Como não existia norma que determinava expressamente o envio dessa documentação para submissão de registro e suas alterações, ou seu arquivamento por tempo indeterminado, não seria razoável invalidar os estudos devido à ausência de apresentação 08 (oito) anos depois.

Assim, verifica-se que não houve a omissão da empresa em apresentar as documentações solicitadas devido ao grande lapso temporal para solicitação da documentação, entendendo pela retratação desse item motivador do indeferimento.

c) Prova de Bioisenção: A solicitação de Alteração Moderada de Excipiente, expediente nº 0600002/14-9, foi indeferida por falta de estabilidade da fórmula proposta da solução oral sem o excipiente sorbitol. A empresa não recorreu contestando o indeferimento da alteração proposta, argumentando em recurso que protocolaria nova petição, a fim de comprovar a bioisenção, requerendo o benefício da Lei nº 9.784/99 (art. 60) para anexar a documentação em recurso.

Assim, visto que a formulação do medicamento registrado possui sorbitol em sua formulação e, portanto, não preenche os requisitos para bioisenção (item II do art. 4º da RDC nº 37/2011) e que o pedido de alteração moderada de excipiente foi indeferido pela área técnica (e não há interposição de recurso a ser avaliado), caberia a empresa apresentar um estudo de bioequivalência aprovado para o cumprimento do art. 7º da RDC nº 134/2003, modificado pela Resolução RDC nº 37/2011. Dessa forma, mantém-se o indeferimento para esse item.

d) Validação: A recorrente apresentou relatórios de validação de métodos analíticos do produto acabado, considerados insatisfatórios durante a inspeção pós registro. Identificou-se que o parâmetro de está em desacordo com a RE nº 899/2003, não sendo esclarecido porque não foi realizada investigação para verificação de aparecimento de pico ($t = 5,5$ min) no placebo e não visualizado na amostra.

Também, o parâmetro de exatidão está em desacordo com a RE nº 899/2003, pois foi realizada com amostras do produto acabado. O parâmetro limite de quantificação foram feitos apenas com 02 (duas) curvas e não três conforme preconizado pela legislação. O parâmetro de robustez não apresenta critério para aceitação, apenas é calculado o desvio padrão relativo das áreas entre os picos, não comparando a condição normal com a condição alterada para determinação de robustez do método.

Em recurso, a recorrente anexou cronograma para apresentação de nova validação de metodologia de teor do produto NAUSICALM - Solução Oral (fl.57), realizado por desenvolvimento local, com previsão de término em fevereiro/2016. Entretanto, não foi

identificado no sistema DATAVISA de protocolo dessa documentação.

Estudo de estabilidade em uso para solução oral: A recorrente não apresentou o estudo de estabilidade em uso, informando que será realizado conjuntamente com os novos estudos de estabilidade Acelerada e de Longa duração e seus resultados seriam apresentados na forma de aditamento.

Teste de Eficácia de conservantes: área técnica registrou que durante auditoria pós-registro, a recorrente apresentou teste de eficácia de conservantes sem respectiva metodologia analítica e sem referência bibliográfica. Naquele momento a empresa informou utilizar a Farmacopeia Brasileira como referência, o que não foi aceita pela área técnica, pois as concentrações iniciais dos inóculos dos microrganismos utilizados estariam incorretas.

A empresa se defendeu que o teste de eficácia do sistema de conservantes para forma farmacêutica solução oral somente é requerido em petições relacionadas a alterações de fórmulas de um produto. Quando há modificação do sistema conservante for realizada, os resultados destes estudos serão apresentados através de um novo protocolo de alteração de excipientes, a ser protocolado futuramente, acompanhado da metodologia analítica utilizada.

Entretanto, a argumentação não procede, visto que foi verificado, na petição de inclusão de novo acondicionamento, expediente nº 0600026/14-6, a empresa elenca todas as alterações pós registro para a solução oral consideradas paralelas: alteração moderada de processo de fabricação, alteração moderada de excipiente e alteração de local de fabricação do fármaco. Nesse protocolo a empresa informou que houve alteração no sistema de conservante.

Como as petições estão todas atreladas, pois possuem a mesma formulação, a alteração do sistema de conservante impactaria em todas as alterações. A Farmacopeia Brasileira não foi aceita, pois as concentrações iniciais dos inóculos dos microrganismos utilizados estavam incorretas. Portanto, a área técnica acertadamente pontuou como não conformidade. Logo, entende-se pela não retratação desse item.

3) Para ambas as formas farmacêuticas:

Em relação aos estudos de estabilidade que apresentavam data de aquisição anotados manualmente apagando os dados impressos, apesar de que ser possível realizá-las automaticamente pelo equipamento de cromatografia, não realizando back-up dos mesmos, não apresentando justificativa razoável, tampouco procedimento estabelecido que justifique essa ação. Visto que a empresa não apresentou nenhum dado bruto que sustente o estudo de estabilidade e a proposta da empresa para regularizar as não conformidades apontadas não foram aceitas, pois houve alterações pós-registros, impossibilitando comprovação de estabilidade por estudo de acompanhamento e, portanto, descumprimento da RDC nº 17/2007 e RDC nº 48/2009.

Documentação técnicas (IFA): recorrente não apresentou documentação técnica do fármaco, informando que nunca recebeu essa documentação do fornecedor, não possuindo informações a respeito do IFA que está aprovado e utiliza um IFA que não apresenta estabilidade satisfatória e não autorizado.

Também, na condução do estudo de estabilidade, no qual foi conduzido com apenas um único componente, não há justificativa plausível para que o estudo fosse conduzido dessa forma. Em recurso, informou que apresentaria novos dados atendendo a legislação vigente. No aditamento, informou ter anexado documentações, solicitando emissão de exigência pela área técnica responsável (COIFA) para encaminhar documentação técnica dos fármacos, incluindo metodologias e validação analítica atualizada.

Entretanto, a ausência das informações do IFA impede a constatação da qualidade e a segurança dos insumos farmacêuticos, inviabilizando a aprovação da renovação de registro de 2012 e, conseqüentemente, a aprovação das petições de pós registro.

Solventes Residuais: A recorrente não realiza análise de solventes residuais (tolueno) descrito na documentação técnica do fármaco.

Cabe relatar que, tanto em recurso como no em aditamento protocolado a recorrente requer a possibilidade de protocolar futuramente, após provimento do recurso de renovação de registro, as documentações motivadoras contidas no ofício de indeferimento, procedendo com os realização de protocolos dos pós-registros necessários, que seriam apresentados mediante emissão de exigência. Tendo inclusive apresentados algumas documentações, em aditamento, que não foram apreciadas nessa instância recursal.

Também, conforme exposto em reunião no parlatório com a CRES1 de 14/08/2020, a recorrente considera que o indeferimento foi realizado de forma sumária, sem que houvesse nenhuma manifestação da área técnica, não exarando qualquer exigência a respeito, em claro descumprimento ao art. 39 da Lei nº 9784/99. Assim, entende que os pedidos de renovação e pós-registros protocolados devem retornar para área técnica para continuidade de análise.

Em relação as solicitações acima apresentadas, verifica-se que nos autos do recurso consta o reconhecimento de ausência de documentações obrigatórias que deveriam ser protocoladas no momento do peticionamento. Cabe registrar que a emissão de exigência se encontra regulamentada, conforme disposto na RDC nº 204/2005:

Art. 2º Para os efeitos desta Resolução, consideram-se:

[...]

V - Exigência - providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA;

§ 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. (grifo dado)

Portanto, verifica-se ser de amplo conhecimento que a emissão de exigência apenas tem o condão de esclarecer fato existente referente a documento já disponível nos autos, se tratando de ato administrativo discricionário.

Quanto à possibilidade de aceitação de documentos, ou até mesmo o retorno do processo para área técnica com vista à regularização futura, entende-se não ser possível a aceitação, pois não cabe nessa instância recursal celebração de termo de compromisso para posterior apresentação de documentos mediante devolução do recurso para área técnica.

Apesar do art. 60 da Lei nº 9.784/99 permitir interposição, por meio de requerimento, para expor os fundamentos do pedido de reexame, podendo a recorrente juntar os documentos que julgar convenientes, a Procuradoria da ANVISA tem orientado, em seu diversos pareceres relacionados com o tema, que a admissibilidade de instrução documental do recurso administrativo guarda consonância com o princípio da verdade material que rege o processo administrativo, contudo a permissão legal e regulamentar “não franqueia a juntada, a qualquer tempo, de documentos que deveriam ser instruídos na petição inicial.” (PARECER CONS. Nº 105/2013/PF-ANVISA).

No parecer acima citado, no sentido de salvaguardar a validade dos atos administrativos, imprescindível à segurança jurídica, a Procuradoria Federal entende que, “[...] caso permitisse que as empresas ingressassem com pedidos antes de possuírem toda a documentação obrigatória, como forma de “ganhar tempo” a análise técnica de tais feitos, em detrimento de outros completos e bem instruídos comprometeria gravemente a sistemática de trabalho da Agência, resultando em sérios prejuízos de sua missão institucional.”

Por fim, afasta-se a aplicação da RDC nº 5/2014, a qual dispõe sobre casos excepcionais para admissão de juntada de documentos em sede de recurso, uma vez que o presente caso não se coaduna com a previsão legal estabelecida no art. 2º da referida resolução:

RDC nº 5/2014

Art. 2º Os documentos passíveis de juntada em fase recursal são os referentes a estudos de bioequivalência, estabilidade ou validação de metodologia analíticas iniciados antes do protocolo da petição recorrida ou aqueles que, embora não tenham sido iniciados, estejam devidamente justificados na petição inicial. (grifo dado)

Portanto, diante da previsão legal acima, fica evidente a impossibilidade de aceitação de documentos gerados após o protocolo das petições em questão.

Diante do exposto, as alegações da recorrente não foram suficientes para que a decisão da primeira instância fosse revertida, permanecendo o indeferimento das petições de

renovação de registro, alteração de local de fabricação do fármaco e inclusão de novo acondicionamento.

DESPACHO Nº 88/2022-GGREC/GADIP/ANVISA

Inicialmente, cabe registrar que a renovação de registro, expediente nº 0968498/12-1, foi concedida mediante renovação automática pela RE nº 3.031, de 22/08/2013, publicada no DOU nº 164 de 26/8/2013.

Também, verifica-se que recorrente não protocolou recurso para as petições pós-registros de alteração moderada do processo de produção (expediente nº 0587758/14-0) e Alteração moderada de excipiente (expediente nº 0600002/14-9).

Desta forma, restou à recorrente realizar as seguintes alterações: a) inclusão de novo acondicionamento: solução oral gotas (embalagem primária de frasco gotejador de plástico opaco para frasco gotejador de plástico âmbar) e solução injetável (ampola de vidro incolor para ampola de vidro âmbar) e b) alteração de local de fabricação do fármaco cloridrato de piridoxina. (do fabricante CHANG SHU CITY SHUN DE CHEMICAL para JIANGXI TIANXIN PHARMACEUTICAL).

Na decisão proferida no Voto nº 167/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, verifica-se que foram retratados os seguintes itens: a) para a forma farmacêutica injetável: documentação do fármaco e preenchimento de formulários de petições e b) para a solução oral: documentação do fármaco. Portanto, esses itens não serão objeto de análise nessa instância recursal.

Quanto aos itens relacionados aos estudos de estabilidade acelerada, longa duração e em uso (sol. oral), para os quais a recorrente reiterou que serão encaminhados novos estudos em conformidade com a resolução vigente, juntamente à avaliação de fotoestabilidade, a recorrente não comprovou ter enviado a documentação. Portanto, ainda persiste a não conformidade evidenciada, visto que não foram protocoladas informações referentes à atualização de procedimentos para condução dos estudos.

No que se refere à apresentação de relatórios de validação analítica, em conformidade com a RE nº 899/2003, a área técnica pontuou que os relatórios foram considerados insatisfatórios e, portanto, em desacordo com o preconizado na legislação.

Em seu recurso de 1ª Instância, a recorrente anexou cronograma para apresentação de novo estudo (fl. 57), com previsão de término para fevereiro/2016. Todavia, não foi identificado protocolo da referida documentação.

Neste recurso, a recorrente trouxe um novo argumento, entendendo que os esclarecimentos sobre os cromatogramas, critérios de aceitação de robustez e complementação dos parâmetros de limite de quantificação e exatidão poderiam ter sido sanados via notificação exigência, não sendo razoável o indeferimento sumário. Entretanto, não apresentou justificativa técnica para contestar as deficiências apontadas pela área técnica.

No que se refere a não comprovação de Bioisenção, na qual a solicitação de Alteração Moderada de Excipiente (expediente nº 0600002/14-9) foi indeferida por falta de estabilidade da fórmula proposta da solução oral sem o excipiente sorbitol, a empresa não recorreu contestando o indeferimento da alteração proposta, mas apenas argumentando em recurso que protocolaria nova petição, anexando a documentação necessária. Em consulta ao sistema DATAVISA, verifica-se que a recorrente desistiu da alteração de excipiente e, portanto, o registro do medicamento retornou à formulação original.

Logo, considerando que a fórmula aprovada nessa Agência é aquela que contém o componente sorbitol, diferenciando-o do seu medicamento de referência, o medicamento NAUSICALM B6 não preenche os requisitos para bioisenção, conforme determina o item II do art. 4º da RDC nº 37/2011.

Dessa forma, mantém-se o indeferimento para esse item, pois caberia à recorrente apresentar um estudo de bioequivalência aprovado para o cumprimento do art. 7º da RDC nº 134/2003, modificado pela Resolução RDC nº 37/2011.

Em relação aos itens relacionados à documentação de fabricante dos IFA's, estes já foram combatidos no voto nº 167/2021, mantendo-se o entendimento de que a ausência das informações do IFA impede a constatação da qualidade e a segurança dos insumos farmacêuticos, inviabilizando a aprovação da renovação de registro de 2012 e, conseqüentemente, a aprovação das petições de pós registro.

Em relação à possibilidade de aceitação de documentos, ou até mesmo o retorno do

processo para área técnica com vista à regularização futura, concorda-se com o descrito no Voto nº 167/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, que não cabe nessa instância avaliação de documentos que deveriam ser obrigatoriamente instruídos na petição inicial.

Em relação ao questionamento de ausência de emissão de exigência, a RDC nº 204/2005 dispõe que tal providência que pode ser utilizada como diligência ao processo quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas.

CONCLUSÃO DO RELATOR

60. Diante do exposto, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo de segunda instância em apreciação, mantendo a decisão ora recorrida, conforme proferido pela GGREC.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 23/11/2022, às 18:12, 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 **2150742** e o código CRC **A0EDB386**.