

VOTO Nº 213/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Nº do processo:25000.014161/99-61

Nº do expediente do recurso (2ª instância):2481733/22-3

Recorrente: Belfar Ltda.

CNPJ:18.324.343/0001-77

RENOVAÇÃO DE REGISTRO.
MEDICAMENTO ESPECÍFICO.
COMPROVAÇÃO DE SEGURANÇA E
EFICÁCIA. CONTROLE DE QUALIDADE.
AUSÊNCIA DE VALIDAÇÃO.

A não comprovação de segurança e eficácia e a ausência de validação levam ao indeferimento do pedido de renovação de registro de medicamento específico, conforme RDC nº 24/2011.

CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. DO RELATÓRIO

Trata-se da avaliação do recurso administrativo interposto pela empresa BELFAR LTDA, sob o expediente nº 2481733/22-3, em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos -GGREC na 7ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 16/03/2022, na qual foi decidido NEGAR PROVIMENTO ao recurso interposto sob o expediente nº 3848248/21-2, acompanhando a posição da relatoria, descrita no voto nº 30/2022-CRES1.

Em 22/9/1999, foi concedido o registro para o medicamento específico GELMINEX (salicilato de metila + cânfora + extrato fluido de beladona), processo nº 25000.014161/99-61.

Em 23/7/2019, a empresa protocolou a petição de renovação de registro, sob o expediente nº 0279490/19-0.

Em 2/11/2020, a área técnica enviou a notificação de exigência nº 3762309/20-5, a qual foi acessada em 3/11/2020 e cumprida em 1/7/2021 sob o expediente nº 2557274/21-6.

Em 30/8/2021, foi publicado o indeferimento da renovação de registro do medicamento no DOU nº 164, por meio da RE nº 3.321 de 27/8/2021.

Em 30/8/2021, a área técnica enviou o ofício nº 3335740214, contendo os motivos do indeferimento, acessado pela recorrente no mesmo dia.

Em 29/9/2021, a recorrente interpôs recurso administrativo, sob o expediente nº 3848248/21-2.

Em 18/10/2021, a área técnica emitiu o Despacho de Não Retratação, mantendo a decisão de indeferimento da petição.

Em 16/3/2022, na 7ª SJO, mediante voto nº 30/2022, foi decidido negar provimento ao recurso, com a publicação no DOU nº 52, de 17/3/2022.

Em 18/3/2022, a Coordenação Processante enviou os motivos para o não provimento ao recurso por meio do ofício eletrônico nº 1188396221, acessado pela empresa em 21/3/2022.

Em 20/4/2022, a recorrente interpôs recurso contra a decisão, expediente nº2481733/22-3.

É o relato.

2. DO JUÍZO QUANTO À ADMISSIBILIDADE

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, como pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.

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 foi comunicada da decisão em 21/3/2022, por meio do ofício nº 1188396221, e que protocolou o recurso, expediente nº2481733/22-3, em 20/4/2022, conclui-se que o recurso é TEMPESTIVO.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por pessoa legitimada, não tendo havido o esaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

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

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Preliminarmente, a recorrente teceu comentários sobre o efeito suspensivo e a tempestividade, citando dispositivos legais.

Em seguida, esclareceu que está há anos no mercado fornecendo medicamentos seguros, eficazes e com qualidade indubitáveis, sempre compromissada com o desenvolvimento de produtos e com as normas sanitárias vigentes.

A recorrente pontuou que se trata de produto seguro, eficaz e de qualidade indubitável, o qual nunca apresentou intercorrências negativas do ponto de vista sanitário, bem como não possui relato de qualquer desvio de qualidade em todo o tempo em que está

sendo comercializado. Pontuou, também, o impacto negativo que a decisão recorrida poderá trazer caso o GELMINEX, que está há mais de 20 (vinte) anos no mercado de consumo, deixe de ser comercializado.

Ainda, registrou que o produto é de uso consagrado e nunca saiu de circulação, comprovando que se trata de um medicamento seguro, eficaz e de qualidade, que corresponde aos resultados esperados e nunca representou risco sanitário à população.

No que tange à demonstração de tradicionalidade do medicamento, a recorrente afirma que atende a cada um dos critérios dispostos no art. 39 da RDC nº 24/2011.

A empresa também citou o art. 50 da RDC nº 24/2011, que permite a supressão de ativos da formulação. Com isso, a *Atropa Belladonna* foi suprimida como princípio ativo, mas não foi retirada da formulação, pois essa substância sempre esteve na formulação comercializada, mantendo-se a tradicionalidade de uso.

Além disso, o GELMINEX foi registrado em 1999 como medicamento similar com formulação idêntica ao CALMINEX H (MS 1.0093.0175.006-7), da empresa MANTECORP S.A, que esteve listado como medicamento de referência por longo tempo.

Afirmou que existem diversas formulações registradas no mercado brasileiro e mundial, contendo o salicilato de metila e a cânfora, em concentrações diversas, não havendo relatos de que a concentração dos componentes da formulação, no produto GELMINEX, apresenta efeitos colaterais ou qualquer toxicidade aguda ou crônica, o que não implicaria em risco sanitário ou outra motivação que justifique impedimento para uso desses ativos.

Complementou, adicionalmente, que a *Atropa Belladonna* é usada em medicamentos homeopáticos no tratamento de inflamações e como analgésico em dores reumáticas e hematomas, o que poderia gerar uma sinergia entre a *Atropa Belladonna* e os demais ativos do produto.

Por fim, conclui que o seu produto atende integralmente aos termos sanitários vigentes, não havendo impedimento para a renovação do registro, devendo-se ponderar a observância ao princípio da isonomia, pois trata-se de produto idêntico a outros com formulações análogas presente no mercado.

Por fim, a recorrente requer o acolhimento do pedido de reconsideração, declarando o deferimento ou que o processo retorne para reanálise.

4. DA ANÁLISE

Destaca-se, em suma, que os motivos do indeferimento foram:

- Não aceitação da alteração da função do extrato fluido de *Atropa belladonna* L. de ativo para excipiente;
- Ausência da validação referente ao doseamento do extrato fluido de *Atropa belladonna* L. no produto acabado;
- Não comprovação de segurança e eficácia do medicamento.

Em segunda instância recursal, a recorrente traz praticamente as mesmas alegações anteriormente expostas na primeira instância, que foram debatidas e mantidas no voto nº 30/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

É oportuno destacar que o produto foi inicialmente registrado como medicamento similar ao CALMINEX, apresentando em sua formulação as mesmas substâncias ativas (salicilato de metila, cânfora e extrato fluido de beladona).

No tocante à alegação da recorrente de que existem diversas formulações registradas no mercado, contendo o salicilato de metila e a cânfora em concentrações diversas, não havendo, portanto, justificativa para impedir o uso desses ativos, vale a pena ressaltar que em momento algum houve impedimento para o uso dos ativos que compõem o produto, entretanto, faz-se necessário cumprir os requisitos dispostos na RDC nº 24/2011.

No dossiê de renovação de registro de 2019, a recorrente conferiu ao extrato fluido de *Atropa belladonna* L., a função de ativo.

Desse modo, em 02/11/2020, foi emitida Notificação de Exigência nº 3762309/20-5, solicitando a apresentação de relatório de validação de doseamento para cada ativo.

No cumprimento de exigência, ao invés de apresentar os dados de validação do extrato fluido de belladonna, a recorrente optou por alterar a função do referido extrato, de ativo para excipiente (corante). Todavia, tal alteração descaracteriza todo histórico da funcionabilidade da substância até então apresentado, descredenciando-o como componente ativo na formulação, função conferida desde a concessão do seu registro inicial.

Não se sustenta a alegação de que o extrato de *Atropa belladonna* L. foi classificado na formulação como corante devido a cor esverdeada do extrato, uma vez que, conforme já descrito no Voto Nº 30/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, além da função de ativo da belladonna ter sido aprovada no registro inicial, verifica-se a presença do corante AZUL INDIGOTINA na formulação atual, que na concentração utilizada, certamente promoveria coloração próxima ao pretendida para o produto.

Adicionalmente, conforme descrito no despacho nº 164/2022-GGREC/GADIP/ANVISA, mesmo que a cor levemente esverdeada fosse atribuída exclusivamente ao extrato de belladonna, o uso dessa substância como corante de uso farmacêutico não possui respaldo em nenhuma referência cientificamente reconhecida.

Ressalta-se que é atribuído ao extrato fluido de belladonna a ação anti-inflamatória e sedativa para as dores musculares, fato plenamente corroborado pela recorrente que, em seu recurso de 2ª instância, explicou que “a *Atropa belladonna* é usada em medicamentos homeopáticos no tratamento de inflamações e como analgésico em dores reumáticas e hematomas, o que poderia gerar uma sinergia entre a *Atropa belladonna* e os demais ativos do produto”.

A GGREC também cita em seu despacho que em análise à bula do medicamento GELMINEX, verifica-se que o componente extrato de belladonna possui informações da sua composição quantitativa e está equacionado no rol de ativos (13,6 mg/g), e não devidamente categorizado como excipiente junto com os outros componentes da formulação, caso fosse classificado como corante, conforme afirma a recorrente, contrapondo a RDC nº 47/2009, que estabelece as regras para a harmonização de bula e rotulagem:

RDC nº 47/2009

ANEXO I

Para o(s) princípio(s) ativo(s), **descrever a composição qualitativa, conforme DCB, e quantitativa** e indicar equivalência sal-base, quando aplicável. **Para os excipientes, descrever a composição qualitativa**, conforme DCB. (grifo dado)

Na mesma bula, há explicações sobre a funcionabilidade desse componente no produto, atribuindo-o a indicação “[...]para inflamações locais, agudas, e é capaz de auxiliar na cicatrização de feridas cutâneas após cirurgia asséptica. O extrato de *Atropa belladonna* é capaz de minimizar a inflamação e aumentar significativamente a rigidez da ferida”.

Não merece prosperar a alegação da recorrente de que atendeu ao disposto no

art. 50 da RDC nº 24/2011, que permite a supressão de ativos da formulação. No caso em tela, a *Atropa belladonna* não foi suprimida da formulação, apenas teve sua função alterada de princípio ativo para corante, não havendo, portanto, o enquadramento ao citado dispositivo:

RDC nº 24/2011

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 50 Para os medicamentos registrados em outras categorias, a adequação a esta Resolução deverá ocorrer no momento da renovação de registro do produto.

[...]

§ 2º Será aceita a adequação de formulações **com supressão de ativos**, desde que comprovada segurança, eficácia e qualidade para a nova formulação, nos termos desta Resolução. (grifo dado)

Sobre a comprovação de segurança e eficácia, foi emitida notificação de exigência, quando da renovação de registro, concedendo à empresa a oportunidade de comprová-las na formulação registrada por tradicionalidade de uso, conforme os critérios estabelecidos pela RDC nº 24/2011.

Em cumprimento de exigência, a recorrente optou por enviar dados de literatura, os quais, conforme já citado no ofício de indeferimento, não atenderam aos requisitos previstos na RDC nº 24/2011 e Lei nº 6.360/76 para comprovar a segurança e eficácia da formulação, haja vista que: a) A empresa não estabeleceu o nível e qualidade de evidência científica das publicações apresentadas; b) Não foi comprovada a racionalidade da associação, nenhum dos estudos apresentados era de associação com os mesmos ativos do Gelminex; c) Mesmo os estudos com ativos isolados, nenhum deles atendia aos requisitos de mesma forma farmacêutica e mesma concentração de cada um dos ativos do Gelminex.

No que se refere à alegação de que o produto seria de uso consagrado e nunca saiu de circulação, comprovando que tratar-se-ia de um medicamento seguro, eficaz e de qualidade, a despeito de, até então, não ter havido motivo sanitário para retirada do produto do mercado, importa destacar que no presente momento a empresa não conseguiu comprovar os requisitos exigidos na RDC nº 24/2011, a qual está sendo aplicada, de maneira equânime, para produtos semelhantes de outras empresas.

Destaca-se, ainda, que diante da evolução do conhecimento científico, ao longo do tempo, a Anvisa tem a prerrogativa legítima de atualizar seus marcos regulatórios e exigências sanitárias necessárias para garantir a segurança e qualidade dos produtos por ela regulamentados. Para o caso concreto, estão sendo exigidas provas de segurança e eficácia do ativo *Atropa belladonna*, que tem ação anti-inflamatória e sedativa indicada pela própria empresa e pelas evidências científicas apresentadas, o que o descaracteriza como excipiente.

Por fim, conclui-se que a argumentação apresentada pela recorrente não se demonstrou hábil a refutar todas as irregularidades apontadas pela área técnica, não merecendo ser acolhido o recurso ora analisado.

5. DO VOTO

Pelas razões apresentadas, 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 22/12/2022, às 10:56, 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 **2155438** e o código CRC **C8D7090E**.

Referência: Processo nº 25351.923242/2022-38

SEI nº 2155438