

**VOTO Nº 146/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**

**ROP 06/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.3**

**ROP 07/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.11**

Processo Datavisa nº: 25000.032855/99-61

Expediente nº: 1233399/21-7

Empresa: IMEC - Indústria de Medicamentos Custódia Ltda.

CNPJ: 08.055.634/0001-53

Medicamento: DORMEC (ácido acetilsalicílico)

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Renovação de registro de 2010. Indeferimento ocasionado por documentação passível de envio no registro. Resolução – RDC nº 05/2014 permite envio de documentação relacionada a estudos de estabilidade. CBPF concedido à empresa.

Voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso, com retorno da petição à área técnica para reanálise.

Relator: Antonio Barra Torres.

## **I. RELATÓRIO**

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 1233399/21-7 pela empresa Indústria de Medicamentos de Custódia Ltda -IMEC, em face da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 7ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 10/03/2021, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso sob expediente 0642164/14-4 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 274/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Em 21/7/2010, foi protocolada petição de renovação de registro do medicamento DORMEC (ácido acetilsalicílico) sob o expediente nº 623794/10-1.
3. Em 10/04/2012, foi enviada, a notificação de exigência nº 284421/12 (expediente nº 0288568/12-9), para a qual a recorrente protocolou o respectivo cumprimento sob o expediente nº 0405381/12-8, em 10/05/2012.
4. Em 28/07/2014, foi publicada no Diário Oficial do União (DOU) nº 142, a RE nº 2.799, de 25/07/2014, por meio da qual a referida petição foi indeferida. A Recorrente teve ciência dos fatos que motivaram o indeferimento da petição, por meio do ofício eletrônico nº 0518227141, enviado em 28/07/2014, acessado pela empresa no mesmo dia.
5. Em 06/08/2014, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de indeferimento, sob o expediente nº 0642164/14-4.
6. Em 11/08/2014, foi emitido o Despacho de Não Retratação, no qual a área técnica se manifestou pela não retratação de decisão de indeferimento.

7. Em 08/10/2020, a recorrente protocolou aditamento sob expediente nº 3470621/20-9.
8. Em 10/03/2021, o recurso administrativo foi julgado na SJO nº 7/2021, decidindo-se por NEGAR PROVIMENTO ao recurso.
9. Em 15/03/2021, a CPROC enviou à recorrente a decisão para não provimento ao recurso por meio do ofício nº 1006421214, sendo acessado no mesmo dia.
10. Em 31/03/2021 a recorrente interpôs recurso em 2ª Instância, sob o expediente nº 1233399/21-7.

## II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

11. 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.
12. 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 15/03/2021, por meio do Ofício nº 1006421214, e que protocolou o presente recurso em 31/03/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.
13. 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 Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
14. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da Resolução - RDC nº 266/2019, o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

## III. DO INDEFERIMENTO

15. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

*2. A empresa não enviou as ordens de produção dos lotes 065072-3 e 066003-1, justificando que os mesmos foram destruídos em junho de 2008, um ano após o término da validade dos produtos de acordo com o POP GQU 036 do Laboratório IMEC. Entretanto os referidos lotes não poderiam ter sido destruídos já que foram utilizados no Estudo de Equivalência Farmacêutica, EQFAR 06, realizado no Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos da Universidade Federal de Pernambuco, ou seja, esses lotes garantem as informações da formulação, processo produtivo, fármaco que comprovam a equivalência farmacêutica com o medicamento de referência.*

*3. O CBPF da linha e forma farmacêutica da empresa fabricante do medicamento IMEC – Indústria de Medicamentos de Custódia Ltda. (Avenida Presidente Kennedy, número: 1608, bairro: Centro, CEP: 56.640-000, Custódia/PE) era válido até 16/08/2011, conforme Resolução - RE nº. 3.511 de 14/08/2009, publicada no DOU em 17/08/2009. A empresa apresentou protocolo solicitando a inspeção de certificação de boas práticas de fabricação da Anvisa. Segundo a legislação vigente na época, resolução - RDC nº. 66, de 5 de outubro de 2007, para o estabelecimento certificado em Boas Práticas, que peticionar nova certificação até 120 (cento e vinte) dias antes do vencimento do certificado vigente, que não houver sido inspecionado pela Autoridade Sanitária competente até o seu vencimento, poderá ser automaticamente concedida nova Certificação, com base no último relatório de inspeção. Entretanto, a empresa IMEC – Indústria de Medicamentos de Custódia Ltda. peticionou protocolo solicitando a inspeção de certificação de boas práticas de fabricação da Anvisa após o vencimento do certificado.*

*4. Foram enviados os resultados conclusivos de estudos de estabilidade de longa duração de três lotes de cada concentração, entretanto estes estudos foram realizados com o parâmetro de umidade distinto do definido na RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Os*

*parâmetros temperatura e umidade definidos na RE n° 1, de 29 de julho de 2005 para a forma farmacêutica sólida são 30°C ± 2°C / 75% UR ± 5%UR, e o estudo de estabilidade apresentado utilizou os parâmetros 30°C ± 2°C / 70% UR ± 5%UR. A empresa justificou que para adequá-lo à RE n° 1, de 29 de julho de 2005 fizeram o estudo de estabilidade de acompanhamento com os mesmos lotes e com o parâmetro de umidade corrigido (75% UR ± 5%UR). Entretanto, os resultados conclusivos destes estudos de estabilidade de acompanhamento não foram enviados. Além disso, a empresa enviou o estudo de acompanhamento de um lote de cada concentração, entretanto ele enviou apenas em um tipo de embalagem primária, no caso STRIP EM POLIÉSTER – PELBD LAMINADO COM POLIETILENO- PET, não enviando para as outras embalagens primárias registradas.*

*5. A empresa enviou uma ordem de produção do último lote da concentração de 100 mg, lote 0658360, acompanhada do relatório de controle de qualidade. Entretanto a formulação e o processo produtivo enviados na ordem de produção deste lote não estão de acordo com o registro do produto.*

*(...)*

*Na ordem de produção do lote 0658360 no processo produtivo são preparadas separadamente uma mistura de pós e uma pasta umidificadora, e posteriormente a mistura de pós é amassada com a pasta umidificadora, formando o granulado. Já no processo produtivo de acordo com o registro do produto todos os componentes da fórmula são misturados juntos e posteriormente umedecidos, granulando a massa úmida. Não houve peticionamento da Alteração de excipiente e da Alteração de produção do medicamento para estas alterações.*

*6. A empresa enviou uma ordem de produção do último lote da concentração de 500 mg, lote 0660179, acompanhada do relatório de controle de qualidade. Entretanto o processo produtivo enviado na ordem de produção deste lote não está de acordo com o registro do produto. Na ordem de produção do lote 0660179 o processo produtivo é por compressão direta, já no processo produtivo de acordo com o registro do produto a mistura de pós é granulada antes da compressão. Não houve peticionamento da Alteração de produção do medicamento.*

*7. A empresa nunca protocolou o Histórico de Mudanças do Produto descumprindo com a Resolução - RDC Nº 48, de 6 de outubro de 2009. O Histórico de Mudanças do Produto é um formulário no qual deverão ser registradas as mudanças/alterações ou inclusões pós-registro de medicamentos, logo não há registros destas alterações na base dados da Anvisa sobre este produto.*

#### **IV. DA DECISÃO DA GGREC**

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

#### **V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA**

17. Inicialmente, em seu recurso de 2ª instância, a recorrente registra que, procurando melhorar seu sistema de qualidade, efetuou mudanças no seu corpo técnico, contratando serviços terceirizados nas áreas de qualidade, jurídico e de manutenção.

18. Em relação aos estudos de equivalência farmacêutica, relata sua realização por laboratório da rede REBLAS (2020), onde se constatou que o medicamento DORMEC (100 mg) foi aprovado, inexistindo qualquer óbice para a manutenção no mercado. Para tanto, anexou as ordens de produção dos lotes analisados pelo respectivo centro.

19. Como anteriormente protocolado, expediente nº 3470621/20-9, a recorrente informa ter interesse na manutenção das seguintes apresentações em STRIP DE POLIÉSTER (embalagem primária): 100 MG COM CT 20 STRIP DE POLIESTER X 10 (reg. nº 1.4259.0006.006-5); 100 MG COM CT 50 STRIP DE POLIESTER X 10 (reg. nº 1.4259.0006.004-9) e 100 MG COM CT 50 STRIP DE POLIESTER X 10 (reg. nº 1.4259.0006.008-1).

20. Dessa forma, solicita a exclusão dos pedidos referentes às apresentações do

medicamento DORMEC (500 mg) assim como às apresentações do medicamento DORMEC (100 mg), nas quais o strip de poliéster é utilizado como embalagem primária.

21. A recorrente também relata que, após auditoria interna realizada pelo corpo técnico da empresa, auxiliado por consultoria terceirizada, chegou-se à seguinte conclusão:
22. No que se refere às ordens de produção nº 065072-3 e 066003-1, estas foram incineradas; no entanto, a GGREC utilizou o item I.1.5, II – da RDC nº 17/2007 como ponto não observado pela recorrente. Nota-se que o item está relacionado à análise de pedido de solicitação de registro, não se aplicando ao caso analisado, não podendo ser utilizado como embasamento para manutenção do indeferimento de pedido de renovação de registro.
23. No que diz respeito ao certificado de BPF, a GGREC ponderou que o certificado se encontrava válido à época do protocolo, sendo este cancelado em 2019. Dessa forma, após a interposição do recurso pela recorrente, a GGREC, mediante voto nº 574/2020/CRES2, deu provimento parcial, com retorno à área técnica COIME/GGFIS, a qual proferiu nova decisão de cancelamento.
24. Para esse item motivador do indeferimento, a recorrente comentou que, não obstante corretos, os fatos narrados encontram-se incompletos. Isto porque, com a decisão de cancelamento, a empresa interpôs recurso administrativo, expediente nº 0740330/21-7, protocolado antes da decisão de julgamento do voto nº 274/2020, o qual usufrui de efeito suspensivo.
25. Logo, considerando a existência de efeito suspensivo recursal, além de a empresa aguardar a inspeção já solicitada (expediente nº 0576633/21-6), entende que não se pode alegar cancelamento de CBPF.
26. Quanto aos estudos de estabilidade, a recorrente apresenta os estudos de estabilidade do medicamento DORMEC (100 mg) referentes ao período de 2010 a 2020, com o parâmetro de umidade conforme a RE nº 01/2005 (75% UR  $\pm$  5% UR). Os estudos apresentados foram realizados na embalagem em strip de poliéster, pois até a presente data foi a única embalagem produzida comercialmente, reforçando que, segundo laudo do fabricante, trata-se de embalagem impermeável.
27. Quanto à formulação, destacou que, no formulário de petição para alteração de produção do medicamento, expediente nº 535989/05-9, deferido em 20/02/2006, informava a formulação para o medicamento DORMEC (100 mg), conforme tabela 01 contida no recurso.
28. A recorrente relata que, ao realizar a multiplicação dos quantitativos para produção de um lote industrial de 400.000 comprimidos, evidencia-se erro e/ou equívoco nos documentos aprovados, visto que, para o peso médio de um comprimido, desde o registro inicial, sempre foi informado o valor de 150 mg.
29. Dessa forma, diante dos cálculos apresentados, a recorrente registrou que sempre se utilizou da formulação descrita no formulário de petição, corrigindo o quantitativo do excipiente amido utilizado.
30. Quanto aos protocolos de HMP, relata que todos foram peticionados, mesmo que posteriormente, não maculando a segurança, qualidade e eficácia do medicamento.
31. Dessa forma, a recorrente entende que a GGREC deve aceitar os documentos em fase recursal, conforme preconiza o Art. 60 da Lei nº 9.784/99.
32. Por fim, a recorrente registra que tem realizado investimentos em melhorias contínuas na gestão de qualidade, e que jamais houve reclamação acerca da qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

## VI. ANÁLISE

33. Em relação à ausência de protocolos do HMP, a GGREC, retratou esse item do

indeferimento.

34. Em relação à ausência de apresentação de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido no momento da análise do recurso, registra-se que a certificação de BPF encontra-se deferida, com publicação através da Resolução - RE nº 164, de 20 de janeiro de 2022, sendo cumprida a exigência da Resolução - RDC nº 17/2007, vigente à época, sendo tal item de indeferimento superado.
35. Quanto à não conformidade evidenciada na apresentação dos estudos de estabilidade, para a qual a recorrente apresentou, em recurso, nova documentação, destaca-se o disposto na Resolução - RDC nº 05, de 13 de fevereiro de 2014, que dispõe sobre a possibilidade de admissão da juntada de documentos em sede de recurso administrativo em face de decisão que indefere pedido de renovação de registro de medicamento. De acordo com a referida Resolução:

*Art. 1º Ficam estabelecidas, no âmbito da ANVISA, as circunstâncias nas quais será admitida, em caráter excepcional, a juntada de documentos em instância recursal em face de recurso interposto contra decisão que indefere pedido de renovação de registro de medicamento.*

*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.*

*Art. 3º Identificados processos que se enquadrem nas disposições desta norma, os recursos deverão retornar à área técnica que analisará os documentos juntados em instância recursal.*

*§1º O encaminhamento dos processos de que trata o caput à área técnica é de responsabilidade:*

*I - do Gabinete do Diretor sorteado como relator;*

*II - da unidade responsável pela instrução e análise de recursos da Gerência-Geral de Medicamentos;*

*III - da área técnica da Gerência-Geral de Medicamentos na fase de retratação.*

*§ 2º A petição de renovação de registro de medicamento que preencha as condições descritas no art. 2º desta Resolução da Diretoria Colegiada poderá ser objeto de exigência para facultar ao interessado a juntada de documento permitido por esta norma.*

*§ 3º Se da aplicação ao disposto neste artigo decorrerem modificações técnicas da decisão anteriormente recorrida, o recorrente deverá ser cientificado para que, havendo interesse, formule novas alegações.*

*Art. 4º Caberá a Gerência-Geral de Medicamentos organizar o procedimento de análise dos processos e petições que retornem para análise técnica em decorrência das disposições desta Resolução da Diretoria Colegiada.*

*Art. 5º A admissão da juntada de documentos em fase recursal será aplicável exclusivamente aos processos protocolados até 30 de junho de 2013.*

*Art. 6º Esta Resolução da Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação e estará vigente até o término da análise dos processos que se enquadrem em suas disposições.*

36. Portanto, tal documentação deve ser aceita e analisada.
37. No que se refere à não apresentação das ordens de produção nº 065072-3 e 066003-1, é pertinente a justificativa da recorrente de que a área técnica utilizou incorretamente o item I.1.5, II – da Resolução - RDC nº 17/2007 como dispositivo legal para embasar o indeferimento, uma vez que o referido item somente seria aplicável para a análise de solicitação de registro de medicamento, que não era o caso analisado. Tal documentação não é de envio obrigatório numa renovação de registro.
38. Por se tratar de renovação de registro, deve ser observado o disposto na Resolução - RDC nº 17/2007, vigente à época, que trata especificamente dos critérios e condições para renovação do registro de medicamento. Tal item não traz a obrigatoriedade de

apresentação de ordem de produção, conforme pode ser verificado a seguir:

#### *"IV - DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR*

##### *1. Critérios e condições para renovação de registro*

*Para a renovação de registro de medicamento similar, a empresa deverá apresentar a seguinte documentação:*

*1.1 Formulários de petição (FP-1 e FP-2) devidamente preenchidos;*

*1.2 Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;*

*1.3 Cópia da Licença de Funcionamento (Alvará Sanitário) da empresa, atualizada;*

*1.4 Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa ou, quando for cabível, da Autorização Especial de Funcionamento, publicada no DOU;*

*1.5 Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;*

*1.6 Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela ANVISA para a linha de produção na qual o medicamento similar, objeto de registro, é fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção realizada para fins de verificação de cumprimento de BPFC;*

*1.7 Cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica.*

*Poderá ser apresentada uma declaração referente à(s) apresentação(ões) não comercializada(s) para a(s) qual(is) a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada;*

*1.7.1 Para os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, apresentar uma justificativa da não comercialização.*

*1.7.2 No caso de medicamentos registrados exclusivamente para fins de exportação, conforme este regulamento, deverá ser apresentado comprovante de exportação.*

*1.8 Cópia da última versão da bula que acompanha o produto em suas embalagens comerciais;*

*1.8.1 Cópia da bula do medicamento referência;*

*1.9. Layout das embalagens primárias e secundárias do medicamento, conforme legislação vigente;*

*1.10 Listagem de todas as alterações e/ou inclusões pós registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia da publicação do DOU, ou na ausência, cópia do protocolo a(s) petição(ões) correspondente(s);*

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

*1.12. Relatório de Incidência de Reações Adversas e Ineficácia Terapêutica do medicamento.*

*1.13 Para medicamentos importados:*

*1.13.1 Cópia do CBPFC atualizado emitido pela ANVISA para a linha de produção e embalagem da empresa fabricante, quando se tratar de importação de produto a granel, na embalagem primária ou como produto terminado;*

*1.13.1.1 No caso de a ANVISA ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária, acompanhado do certificado de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.*

*1.13.1.2 A ANVISA poderá, conforme legislação específica, efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.*

*1.14 Documentos adicionais conforme legislação que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados."*

39. Em cumprimento de exigência, a empresa enviou documentação referente a ordens de

produção de outros lotes, onde a área técnica apontou possíveis inconsistências.

40. Em relação às possíveis alterações no processo produtivo, onde, de acordo com a área técnica, a Recorrente não protocolou alteração de excipiente e alteração de produção do medicamento, destaca-se que o objeto do presente recurso é uma renovação de registro do ano de 2010. Conforme se verifica nos autos do processo, há vários petições de HMP – Histórico de mudanças no produto, bem como da renovação de registro do ano de 2015, mas a empresa informou que não alterou o processo produtivo nem a formulação do medicamento desde seu registro.
41. Por ser o único item de indeferimento não totalmente resolvido, com algumas inconsistências tanto pela área técnica quanto pela empresa e por se tratar de uma renovação de registro do ano de 2010, tal item deve ser reavaliado, por razoabilidade.
42. Uma análise restrita apenas à renovação de registro de 2010 pode não representar mais o produto em todas as suas características, tais como processo produtivo e controle de qualidade, por exemplo. Faz-se necessário, portanto, analisar a renovação de registro mais recente, considerando-se as anteriores e alterações da legislação pertinente.
43. Deve ser verificada a informação da empresa de que a alteração de formulação foi realizada apenas nos dossiês de produção para adequação de rendimento de produção, sendo que a fórmula mestra nunca foi alterada.
44. Deve ser verificada a solicitação da empresa de manutenção do registro apenas das apresentações em STRIP DE POLIÉSTER (embalagem primária): 100 MG COM CT 20 STRIP DE POLIESTER X 10 (reg. nº 1.4259.0006.006-5); 100 MG COM CT 50 STRIP DE POLIESTER X 10 (reg. nº 1.4259.0006.004-9) e 100 MG COM CT 50 STRIP DE POLIESTER X 10 (reg. nº 1.4259.0006.008-1).

## VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

45. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso, com retorno da petição à área técnica para reanálise, considerando-se os aspectos debatidos no presente voto. Caso entenda necessário, a área técnica deverá emitir exigências durante sua análise.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 27/04/2022, às 18:04, 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](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 **1864335** e o código CRC **6D925B9A**.