

VOTO Nº 208/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 008/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.8

Processo Datavisa nº: 25351.013246/01-56
Expediente nº: 1513584/21-9
Empresa: DLA Pharmaceutical Ltda.
CNPJ: 45.841.137/0001-07
Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Ementa: Renovação de registro de 2011 indeferida por validação em desacordo com a legislação vigente. Apresentação de documentação por aditamento. Resolução – RDC nº 05/2014 prevê o envio de documentação em fase recursal. Renovação de registro de 2016 protocolada e sem análise. Voto por CONHECER e DAR provimento ao recurso, com retorno do processo à área técnica.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso administrativo interposto sob o expediente nº 1513584/21-9, pela empresa DLA PHARMACEUTICAL LTDA. em desfavor da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 8ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 19/03/2021, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso administrativo interposto sob o expediente nº 0900010/13-1 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 63/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Em 14/10/2013, foi publicada, no Diário Oficial da União (DOU), a Resolução - RE nº 3.829, de 11/10/2013, por meio da qual a petição de Renovação de Registro do medicamento similar MEPIVALEM 3% SV (cloridrato de mepivacaína) foi indeferida. Nessa data, a área técnica enviou o ofício nº 0762092136, contendo os motivos de indeferimento, sendo registrada a confirmação da leitura por parte da Recorrente no mesmo dia.
3. Em 24/10/2013, a recorrente interpôs recurso administrativo em 1ª instância sob o expediente nº 0900010/13-1.
4. Em 31/10/2013, a área técnica emitiu despacho de não retratação se manifestando pela não reconsideração da decisão de indeferimento.
5. Em 26/6/2020, a recorrente protocolou aditamento ao recurso administrativo, sob o expediente nº 2038035/20-6.
6. Em 06/11/2020, a recorrente protocolou aditamento ao recurso administrativo, sob o expediente nº 3897990/20-0.

7. Em 19/03/2021, na 8ª SJO, mediante o Voto 63/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, foi decidido negar o provimento do recurso administrativo, publicando-se no DOU nº 54, de 22/03/2021, o Aresto nº 1.418.
8. A Coordenação Processante (CPROC/GGREC) enviou para a Recorrente, em 23/03/2021, os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso administrativo em 2ª instância, por meio do ofício eletrônico nº 1119748210, acessado no dia 24/03/2021.
9. Em 20/4/2021, a Recorrente interpôs, sob o expediente nº 1513584/21-9, recurso administrativo contra a decisão de não provimento do recurso administrativo interposto em 1ª instância.

II. DA ADMISSIBILIDADE DOS RECURSOS

10. 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.
11. 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 24/3/2021, por meio do Ofício nº 1119748210, e que protocolou o presente recurso em 20/4/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.
12. 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.
13. 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.

III. DOS INDEFERIMENTOS

14. A petição de renovação de registro foi indeferida pela seguinte motivação:

Durante o período de análise foi solicitado que a empresa enviasse validação do método analítico de teor de cloridrato de mepivacaína no produto acabado utilizando substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente, em conformidade com a RE nº 899/2003. Também foi solicitado a realização na especificidade/seletividade de teste com amostras armazenadas sob condições de estresse, com avaliação da pureza do pico.

No cumprimento de exigência, expediente 0731420/12-5, de 10/09/2012, foi apresentada validação realizada em 2007, a mesma já enviada anteriormente no processo, juntamente com uma validação parcial realizada pela empresa Bioagri (contratada pela detentora do registro), nas quais é utilizado como padrão de referência um padrão secundário fabricado pela empresa Nortec Química, fabricante do ativo utilizado pela empresa na produção do medicamento. Além disso, não foi realizada a avaliação das amostras sob condição de estresse, sem qualquer justificativa para o não cumprimento da exigência.

Diante disso, a validação da metodologia de análise de teor de cloridrato de mepivacaína no produto acabado se encontra em desacordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, disposto na Resolução RE nº 899/03. Conforme item 1.4 avaliação da metodologia deve ser realizada utilizando substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente, e somente na inexistência dessas substâncias deve ser utilizado padrão de trabalho. A empresa utilizou nas validações apresentadas padrão secundário, mesmo existindo substâncias de referência oficializadas.

O medicamento Mepivalem (cloridrato de mepivacaína) não tem medicamento de

referência eleito. Os dados de eficácia e segurança encaminhados pela empresa não foram avaliados, tendo em vista as inconsistências encontradas na parte relativa a tecnologia farmacêutica do produto.

IV. DAS DECISÕES DA GGREC

15. A GGREC negou provimento ao recurso interposto contra a decisão da área técnica pela seguinte motivação:

O indeferimento da renovação de registro foi fundamentado na RE nº 899/2003, a qual dispõe sobre validação de metodologia analítica.

Conforme descrito no motivo do indeferimento e nas alegações da empresa, a DLA ao encaminhar a documentação visando o cumprimento de exigência, não o fez de forma satisfatória, deixando de atender ao item 1.4 da RE nº 899/2003.

A norma estabelecia que a validação da metodologia analítica deveria ser realizada utilizando substâncias de referências oficializadas pela Farmacopeia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente e, somente na inexistência dessas substâncias, poderia ser utilizado padrão de trabalho. Assim, a legislação era clara em relação à impossibilidade de utilização de padrões secundários nas validações de metodologia analítica para o caso apresentado.

Nesse sentido, cabe registrar o voto nº 161/2020/SEI/DIRE3 (SEI nº 1145893) que, em julgamento de caso análogo (uso de padrão secundário na validação de metodologia de metodologia analítica, mesmo existindo substâncias de referência oficializadas) a DICOL se pronunciou desfavorável ao provimento ao recurso interposto.

Cabe destacar que, em 2007, data da validação apresentada na petição de renovação em questão, já estava disponível o padrão de referência oficial. Em relação ao argumento das dificuldades de cumprir a exigência técnica, visto das dificuldades de importação e tempo inexecutável para o cumprimento, assinala-se que a obrigatoriedade de uso de padrões de referência está instituída desde 2003. Logo, não se justifica a utilização de padrão secundário, tendo em vista o impedimento legal preconizado na RE nº 899/2003.

Quanto à alegação da empresa de que o padrão secundário também foi utilizado na renovação de 2006 e essa petição não foi indeferida e, portanto, não ser razoável indeferir a petição de renovação de 2011, é importante esclarecer que, a renovação de 2006, expediente nº 275992/06-6, encontra-se com situação de "EM EXIGÊNCIA DE EFICÁCIA E SEGURANÇA, portanto não houve o deferimento. Contudo, a Administração tem o poder-dever de controlar seus próprios atos a qualquer tempo, conforme o art. 53 da Lei nº 9.784/99:

Art. 53. A Administração deve anular seus próprios atos, quando eivados de vício de legalidade, e pode revogá-los por motivo de conveniência ou oportunidade, respeitados os direitos adquiridos.

Embora a empresa tenha enviado no recurso a validação analítica com o uso de padrão primário, é importante ressaltar que foi dada oportunidade à empresa de corrigi-la por meio da notificação de exigência nº 0364347/12-6.

Diante desse fato e considerando que a validação enviada foi executada em data posterior ao protocolo da petição de renovação de registro, a documentação não é passível de análise, pois está em desacordo com o Art. 2º da RDC nº 5/2014, que diz:

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.

Diante do exposto, o pedido da empresa não pode ser acatado, visto que os argumentos e as documentações apresentadas pela não se demonstraram hábeis a refutar as não conformidades apontadas pela área técnica, não merecendo ser acolhido o recurso analisado.

V. ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

16. Inicialmente, a recorrente discorreu sobre questões preliminares acerca da tempestividade do recurso administrativo e defendeu a manutenção de seu efeito suspensivo.

17. Quanto ao mérito, a recorrente fez um breve histórico do processo de registro do medicamento similar MEPIVALEM 3% SV, relatando sobre o protocolo inicial, a emissão de notificação de exigência e seu respectivo cumprimento e duas audiências realizadas com representantes da Primeira Coordenação de Recursos Especializada (CRES1).
18. A Recorrente destacou que o indeferimento da petição de renovação de registro do MEPIVALEM 3% SV, protocolada sob o expediente nº 507071/11-6, decorreu de: [...] suposta ausência de validação do método analítico de teor de cloridrato de mepivacaína no produto acabado - tais não poderiam ser consideradas em sede recursal, com base no artigo 2º da RDC nº 05/2014.
19. Argumentou que antes do indeferimento do pedido apresentou, em cumprimento de exigência, documentos relativos a referida validação de metodologia analítica, que foi conduzida em parceria com o Laboratório Reblas BIOAGRI, com vistas a complementar a validação originalmente acostada ao dossiê de registro do medicamento, PVMA-044/RVMA-044 revisão 0.
20. Também, pontuou algumas informações sobre a sua área de atuação, seu funcionamento, bem como acerca da participação do medicamento MEPIVALEM 3% SV no mercado nacional, descrevendo possuir 87 anos de expertise em produtos de uso odontológico, integrando o grupo SEPTODONT, líder mundial na fabricação de anestésicos odontológicos injetáveis.
21. Relatou que a unidade de fabricação localizada em Catanduva (SP) é uma das maiores fábricas de anestésicos odontológicos da América Latina e a empresa está ampliando suas operações localmente com a aquisição de equipamentos e expansão da área de fabricação de injetáveis, resultando na geração de empregos, renda e crescimento da economia.
22. No que tange ao portfólio da empresa, este consiste em 4 (quatro) medicamentos, atualmente registrados e fabricados pela Recorrente, incluindo o MEPIVALEM 3% SV, sendo que esses representam 60% do mercado de anestésicos odontológicos injetáveis apresentados em carpules de plástico e 40% do mercado total de anestésicos odontológicos injetáveis.
23. Portanto, a empresa é responsável por cerca de 45 milhões de unidades de carpules de plástico hoje comercializados no Brasil.
24. No que se refere ao medicamento em questão, a recorrente destacou sua representatividade no mercado e de grande relevância no faturamento da empresa, entendendo que sua retirada do mercado causará imensuráveis impactos à saúde pública, que já se encontra extremamente fragilizada diante da pandemia do COVID-19, visto que os anestésicos odontológicos fabricados pela empresa são responsáveis por 70% a 75% do mercado nacional. Lembrou que, como acima indicado, em situação pré-pandemia, os anestésicos odontológicos fabricados pela DLA já representavam 60% do mercado de anestésicos odontológicos injetáveis em carpules de plástico.
25. Destacou sua importância social e econômica para Catanduva e citou projetos sociais destinados à população dessa cidade, por meio dos quais fomenta o desenvolvimento da comunidade local.
26. Ainda, a recorrente registrou que: “[...] nas recentes inspeções conduzidas pela Vigilância Sanitária Local e ANVISA para fins de Certificação de Boas Práticas de Fabricação, os relatórios das inspeções foram concluídos com resultados satisfatórios, demonstrando que a Recorrente cumpre integralmente com a legislação vigente atinente ao tema”.
27. Quanto às argumentações para refutar o motivo de indeferimento da petição de renovação de registro do MEPIVALEM 3% SV, enfatizou que: “quando a empresa protocolou resposta a r. Notificação de Exigência de expediente nº 0364347/12-6, justificou a apresentação dos documentos a seguir relacionados, os quais foram posteriormente complementados: Adendo ao Protocolo de Validação de Metodologia Analítica PVMA-044 – Teor de

cloridrato de mepivacaína em Mepivalem 3% SV por HPLC, aprovado em 24/07/2012 (Anexo 15) e Adendo ao Relatório de Validação de Metodologia Analítica RVMA-044 – Teor de cloridrato de mepivacaína em Mepivalem 3% SV por HPLC, aprovado em 15/08/2012 (Anexo 16)”.

28. Informou que o adendo referente à Validação de Metodologia Analítica PVMA- 044/RVMA-044 foi conduzido em parceria com o Laboratório REBLAS BIOAGRI, com o objetivo de complementar a validação original PVMA-044/RVMA-044 revisão 0, de modo a comprovar a especificidade e seletividade do método, com a comprovação da pureza de pico cromatográfico, quando comparado com amostras submetidas às condições de estresse. Neste caso, as amostras estressadas utilizadas haviam sido fabricadas há 33 meses, estando próximas ao vencimento.
29. Relatou que, embora à época já estivesse disponível padrão farmacopeico comercial para condução da validação analítica, fato é que o padrão analítico necessário não estava prontamente disponível para comercialização no Brasil, e, logo, seria necessário a importação do referido padrão analítico.
30. Portanto, explicou que “[...] tendo em vista que a empresa dispunha de apenas 90 (noventa) dias para responder a r. Notificação de Exigência e, considerando que para a Recorrente adquirir, importar, nacionalizar e finalmente conduzir a avaliação analítica, demandaria mais tempo do que o prazo efetivamente assinalado para cumprimento da r. Exigência, a Recorrente, de boa-fé, entendeu que poderia utilizar o padrão analítico do fabricante do IFA (Nortec), devidamente caracterizado, na condução dos estudos de validação”.
31. Ressaltou que o fornecedor do padrão analítico em questão é o fabricante do IFA cloridrato de mepivacaína, tendo demonstrado extensivamente a caracterização deste padrão por meio de ressonância magnética nuclear, espectros de massas, infravermelho e difração de raios-X, por intermédio do Drug Master File (DMF) anexados ao dossiê de renovação de registro em questão.
32. Dessa forma, entende que embora a Resolução - RE n° 899/2003, vigente à época, estabelecesse que a utilização de padrões de trabalho estaria permitida apenas na inexistência de padrões farmacopeicos, fato é que a regulamentação atualmente em vigor, a saber, Resolução - RDC n° 166/2017 da Anvisa, autoriza a utilização de substâncias químicas de referência caracterizadas, ainda que estejam disponíveis as respectivas substâncias químicas de referência farmacopeicas, conforme disposto no § 1° do artigo 145 da referida Resolução.
33. Ainda, a recorrente ressaltou o protocolo dos seguintes documentos quando da interposição do recurso administrativo em 1ª instância:
 - a) 2° Adendo ao Protocolo de Validação de Metodologia Analítica PVMA-044 – Teor de cloridrato de mepivacaína em Mepivalem 3% SV por HPLC, aprovado em 15/10/2013 (Anexo 17) e
 - b) 2° Adendo ao Relatório de Validação de Metodologia Analítica RVMA-044 – Teor de cloridrato de mepivacaína em Mepivalem 3% SV por HPLC, aprovado em 22/10/2013 (Anexo 18).
34. Assim, entende que apresentou os documentos relacionados à “[...] metodologia analítica para teor de cloridrato de mepivacaína no produto acabado devidamente validada, cujos testes foram conduzidos com amostras submetidas às condições de estresse, com avaliação da pureza do pico cromatográfico e padrão primário farmacopeico, certo é que esta questão resta completamente atendida”.
35. Por fim, a recorrente defendeu a análise do recurso administrativo com base nos princípios da razoabilidade, proporcionalidade, eficiência e economicidade, tendo discorrido sobre a

aplicabilidade de cada um deles nas decisões emanadas pela Administração Pública.

VI. ANÁLISE

36. A motivação do indeferimento foi, em resumo, relacionada à validação de metodologia analítica do método de determinação de teor de ativo no produto acabado, que foi realizada com padrão secundário e pela não realização da avaliação das amostras sob condição de estresse no parâmetro sensibilidade.
37. No entanto, há que se considerar a Resolução - RDC nº 05, de 13 de fevereiro de 2014, atualmente vigente, 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:

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.

(...)

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

38. A referida Resolução estabelece uma série de requisitos para aceitação da documentação aqui debatida e tais requisitos foram atendidos, conforme será demonstrado.
39. A renovação de registro indeferida data de 2011, cumprindo, portanto, com o disposto no art. 5º descrito acima.
40. A documentação objeto do indeferimento, referente à validação de metodologia analítica e testes relacionados, está prevista no art. 2º citado e, apesar de não estarem instruídas antes do protocolo da petição recorrida, constam justificativas no processo. A empresa informou que encontrou dificuldades em adquirir o padrão primário devido a particularidades do processo de importação.
41. As datas de protocolo dos aditamentos (2012 e 2013) são anteriores à data de conclusão da análise do recurso de 1ª instância, que somente ocorreu em 2021, conforme pode ser verificado nas alegações apresentadas pela empresa e no sistema Datavisa.
42. Ressalta-se aqui que a petição objeto de indeferimento data de 2011 e que, desde seu protocolo, o arcabouço regulatório sofreu atualizações, trazendo a possibilidade de utilização do padrão de trabalho caracterizado, conforme explanado pela recorrente em suas alegações. Portanto, a situação que motivou o indeferimento, atualmente é permitida pela legislação vigente.
43. Faz-se necessário, portanto, analisar a documentação atualizada presente no processo, inclusive a aditada ao recurso e a renovação de registro de 2016.

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

44. Considerando os aspectos relatados, voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso com retorno do processo à área técnica para reavaliação da petição de renovação de registro considerando-se as atualizações protocoladas pela recorrente.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 12/05/2022, às 18:31, 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 **1888097** e o código CRC **6F43569C**.
