

**VOTO Nº 223/2022/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº25000.005811/98-32

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 2555135/21-9

RECURSO ADMINISTRATIVO.  
MEDICAMENTO SIMILAR. RENOVAÇÃO DE  
REGISTRO. ATUALIZAÇÃO DE  
ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS  
ANALÍTICOS.

O não cumprimento da exigência técnica enseja o indeferimento da petição. Art. 11 da RDC nº 204/2005.

CONHECER E NEGAR PROVIMENTO.

Área responsável:CRES1/GGREC

Relator: Cristiane Rose Jourdan Gomes

**1. DO RELATÓRIO**

Trata-se de recurso administrativo de segunda instância interposto sob o expediente nº 2555135/21-9 pela empresa Laboratório Teuto Brasileiro S/A, CNPJ 17.159.229/0001-76, em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 19ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 9/6/2021, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER e NEGAR PROVIMENTO do recurso de 1ª instância, que solicitava a reconsideração do indeferimento das petições de Renovação Registro de Medicamento Similar e de Atualização de especificações e métodos analíticos do medicamento Nogripe (Drágea verde: dipirona 250 mg + cafeína anidra 30 mg; Drágea laranja: dipirona 250 mg + maleato de clorfenamina 2 mg), as quais foram protocoladas, respectivamente, em 17/5/2011, sob o expediente nº 416069/11-0; e em 11/8/2011, sob o expediente nº 693780/11-2.

Ressalta-se que ambos os expedientes foram objeto de auditoria realizada no LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A, no período de 16 a 20 de março de 2015 pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE/GGMED/SUMED/ANVISA), acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 392/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 18/1/2016, foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 11, a Resolução Específica (RE) nº 121, de 14/1/2016, por meio da qual as petições de Renovação Registro e de Atualização de especificações e métodos analíticos referentes ao medicamento similar foram indeferidas.

Em 13/4/2015, foi emitida a exigência técnica nº 0320789/15-7.

Em 18/1/2016, a área técnica enviou o ofício nº 0848857156, contendo os motivos de indeferimento, acessado pela recorrente no mesmo dia.

Em 28/1/2016, a recorrente, interpôs recurso administrativo contra essas decisões de indeferimento por meio do expediente nº 1213623/16-9.

Em 5/2/2016, foi emitido Despacho de Não Retratação pela área técnica.

Em 13/5/2016, a recorrente protocolou aditamento ao recurso, sob o expediente nº 1756793/16-9.

Em 9/6/2021, mediante Voto nº 392/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA foi publicado o Aresto nº 1.434 no DOU em 10/6/2021, por meio do qual foi dada publicidade à essa decisão de Não Provimento do recurso interposto.

A Coordenação Processante - CPROC/GGREC enviou em 11/6/2021, os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso administrativo em 2ª instância, por meio do ofício eletrônico nº 2243043211, acessado na mesma data pela recorrente.

Em 1/7/2021, a recorrente interpôs recurso administrativo, expediente nº 2555135/21-9, contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo interposto em 1ª instância.

Em 7/3/2022, a GGREC se manifestou pela NÃO RETRATAÇÃO de sua decisão por meio do Despacho Nº 74/2022-GGREC/GADIP/ANVISA.

Face as informações apresentadas pela empresa, esta Diretoria entendeu ser necessária consulta quanto ao risco de desabastecimento em caso de indisponibilidade do medicamento Nogripe (Drágea verde: dipirona 250 mg + cafeína anidra 30 mg; Drágea laranjada: dipirona 250 mg + maleato de clorfenamina 2 mg) do laboratório Teuto Brasileiro S/A, visto que foi abordado no recurso objeto desta análise, que além do medicamento de referência Benegripe®, atualmente no mercado há somente o medicamento Nogripe® do laboratório Teuto e mais um medicamento similar.

É o relato.

## 2. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

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.

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 11/06/2021, por meio do Ofício nº 2243043211, e que protocolou o presente recurso administrativo em 1/7/2021, conclui-se que o recurso administrativo em tela 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 Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento 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, o presente

recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

### 3. **DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE**

Em suma, a recorrente pontuou que o registro do medicamento Nogrife foi concedido em 19/12/2001 e que não há relatos, reclamações ou evidências que coloque em descrédito a sua qualidade, segurança e eficácia desde o seu registro inicial e afirma que além do medicamento de referência Benegripe®, atualmente no mercado há somente o medicamento Nogrife® do laboratório Teuto e mais um medicamento similar.

Fez ponderações acerca dos princípios da eficiência, da moralidade e da razoável duração do processo para a conclusão da análise da petição de renovação protocolada em 2006, sob expediente nº: 250289/06-5, há quase 10 anos antes do recebimento da primeira exigência.

Relatou que a documentação analisada em 2015, para a qual a empresa recebeu a exigência foi a do ano de 2006 e não a renovação de 2011, pois a última renovação foi peticionada no modelo simplificado, não contendo, desta forma, a documentação técnica analisada e questionada em exigência. Assim, a renovação de 2006 foi analisada conjuntamente com a de 2011, 9 (nove) anos após seu protocolo.

Alegou também que a renovação de 2006 foi a primeira da adequação do produto à RDC nº 134/2003, na qual constava todo o dossiê técnico e estudo de equivalência farmacêutica realizado, estando até aquele momento em renovação automática.

Ao relatar os motivos conclusivos para a manutenção do indeferimento conforme voto nº: 392/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, a recorrente registrou que não foi possível enviar o ensaio comparativo para o completo cumprimento da exigência que solicitou à empresa a repetição da equivalência Farmacêutica (2015) por questões também de competência da Anvisa, dada a ausência do medicamento de referência por 6 (seis) anos entre 2012 e 2018.

Informou que fez diversos contatos com a área técnica, solicitando alternativas à equivalência farmacêutica. Entretanto, não houve qualquer direcionamento ou retorno que possibilitassem o cumprimento da exigência e até mesmo a realização do estudo clínico foi desconsiderado como possibilidade pela Anvisa.

A recorrente pontuou que o longo tempo da tramitação do processo e a demora da análise impediram o completo cumprimento da exigência pela empresa.

A recorrente entende que junto à diretoria da Anvisa deve imperar o bom senso, já que o produto ainda passará obrigatoriamente pelos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, pois o momento legal para a apresentação do estudo de bioequivalência passou a ser a próxima renovação do registro, haja vista que nas renovações anteriores de 2011 e 2016 não havia medicamento de referência na lista da Anvisa, ou seja, a empresa entende que está sendo indeferido um registro de um medicamento similar existente há mais de 20 (vinte) anos no mercado pela falta de ensaio comparativo, cujo referencial de comparação não é um medicamento que já tenha apresentado a prova máxima obrigatória de qualidade, eficácia e segurança, que é o estudo de bioequivalência.

Assim, a recorrente questionou o motivo pelo qual não caberia o retorno do processo para a área técnica e o envio de nova exigência para a apresentação deste ensaio comparativo, uma vez que atualmente há medicamento de referência eleito pela Anvisa, sendo possível a empresa atender as provas no cumprimento a nova exigência.

Asseverou que até junho/2021, não havia nenhum medicamento similar ou

genérico do BENEGRIFE® sendo comercializado com provas de bioequivalência devidamente aprovadas pela Anvisa, e que o único similar existente além do NOGRIFE® encontra-se, neste momento, atendendo às exigências técnicas da CETER/ANVISA para o estudo de bioequivalência (reiteração de exigência emitida em 22/06/2021).

Registrou que o próprio BENEGRIFE® só concluiu a apresentação dos estudos recentemente, o que possibilitou o seu retorno para a lista de referência apenas em 2018. Antes desta data não havia a comprovação do atendimento ao critério de segurança e eficácia definido na RDC nº 35/2012, nem mesmo pelo BENEGRIFE®.

A recorrente alega que qualquer ensaio comparativo anteriormente apresentado será sobreposto pela completa adequação do medicamento similar à RDC 134/2003, sendo possível de ser feita apenas neste momento e caso haja a reversão do indeferimento, com o retorno do processo para a área técnica.

A empresa alega que há um equívoco e confusão no motivo elencado para a manutenção do indeferimento, uma vez que está sendo considerado que na renovação de registro protocolada em 2011, objeto do indeferimento, a empresa deveria ter apresentado o estudo de equivalência farmacêutica sem considerar que no momento da exigência (em 2015) era impossível o seu cumprimento por não existir medicamento de referência na lista da Anvisa.

A recorrente consignou que para ela não se fazia necessária a apresentação do estudo comparativo em 2011 para o protocolo da renovação, pois o estudo de EQFAR já havia sido apresentado na renovação de registro em 2006, expediente nº 250289/06-5.

Com relação ao dossiê de fabricação e local de fabricação de uma das etapas do processo de mistura da dipirona, que era inicialmente fabricado pela EVERS e posteriormente pela BLISFARMA, bem como os dados do fabricante do fármaco, a recorrente esclareceu que não era pertinente a realização de pós-registro para algo que nunca havia sido apresentado nos autos do processo do medicamento similar junto à Anvisa. Tal fato pode ser verificado no histórico das normas anteriores, que para medicamentos similares, não era exigido o envio do dossiê de fabricação e nem o DMF do IFA. A empresa afirma que já utilizava o fabricante do fármaco SUPRYA anteriormente à obrigatoriedade do envio dos dados do fabricante do IFA para os medicamentos similares. Desta forma, o fabricante já era considerado regularizado dentro dos critérios das normas anteriores.

Na renovação de 2011, a recorrente apenas enviou o DMF do fabricante do fármaco já utilizado, atendendo às normas que passaram a exigir o envio desta documentação para os medicamentos similares. De acordo com a empresa, o fabricante já era qualificado e não havia necessidade do pós-registro para manter a sua utilização.

Explicou que o mesmo racional se aplica ao dossiê de fabricação da etapa do semi-elaborado dipirona não havendo dossiê de fabricação registrado no histórico junto à Anvisa, sendo o momento inicial do envio do dossiê desta etapa de fabricação no cumprimento da exigência recebida em 2015.

A recorrente informou que a retirada do produto BENEGRIP da Lista de Medicamentos referência em 12/11/2012, a impossibilitou de cumprir o item nº 8 da exigência nº 0320789/15-7, de 2015.

Também declarou a tentativa de indicar o próprio medicamento NOGRIFE como medicamento de referência, incluindo a apresentação de estudos clínicos (expediente nº 1336714/16-5). Todavia, esta Agência informou que iria proceder primeiramente à análise de segurança e eficácia do medicamento BENEGRIP, vez que esse já se encontrava na lista de referência e aguardava avaliação, podendo retornar posteriormente.

A recorrente afirma que a inexistência naquela época de um medicamento de referência eleito por esta Agência e a não aceitação do protocolo clínico para que o medicamento NOGRIPE® concorresse à eleição do novo medicamento de referência, comprova que era impossível o cumprimento da exigência e, por conseguinte, a empresa não pode ser penalizada por estas razões que independem de sua vontade.

Dessa forma, complementou que todos os demais pontos motivadores do indeferimento são superáveis e passíveis de adequação, caso haja a reversão do indeferimento e o retorno do processo para a área técnica, possibilitando a apresentação da documentação e estudos do lote a ser submetido aos estudos comparativos com o medicamento de referência conforme previsto pela RDC nº 134/2003.

Assim, a recorrente afirmou que há um impasse regulatório, na medida em que o medicamento BENEGRIFE® esteve ausente da lista de referência por 6 anos, de 2012 a 2018, incluindo justamente o momento em que a empresa recebeu a exigência da Anvisa em 2015.

Por fim, a recorrente requer reavaliação do indeferimento pela Diretoria com sua reversão e retorno à área técnica com possibilidade de apresentação de toda a documentação e estudos comparativos de lote do produto que passará obrigatoriamente pela apresentação de novos estudos de EQFAR e Bioequivalência, de forma a possibilitar a completa adequação do medicamento à RDC nº 134/2003.

#### 4. DA ANÁLISE

Ao interpor o recurso administrativo de segunda instância, sob o expediente nº 2555135/21-9, o Laboratório Teuto Brasileiro S/A apresentou alegações com o intuito de que fosse revista a decisão do Indeferimento das petições de Renovação Registro de Medicamento Similar e de Atualização de especificações e métodos analíticos do medicamento Nogripe (Drágea verde: dipirona 250 mg + cafeína anidra 30 mg; Drágea laranja: dipirona 250 mg + maleato de clorfenamina 2 mg).

Registra-se que no VOTO Nº 392/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, houve retratação de dois itens:

Item 1.3. **divergência na formulação declarada no formulário de petição**, uma vez que no recurso de 1ª instância foi enviado novo formulário de petição com a correta formulação quantitativa da dipirona DC 90.

Item 3.1. **impurezas e produtos de degradação**, uma vez que em decisão anterior presente em voto da Diretoria de Autorização e Registro Sanitários (voto nº 198/2018-DIARE), foi analisado o mesmo motivo de indeferimento e aduzidos os mesmos argumentos utilizados pela Recorrente no presente caso: não obstante existir o dispositivo da RE nº 1/2005, somente com a entrada em vigência da RDC nº 53/201, é que os parâmetros para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação foram estabelecidos. Inferindo-se, portanto, a pertinência da aplicação da analogia no caso ora analisado.

Apesar da GGREC ter considerado em seu voto outros itens para a manutenção do indeferimento, em seu recurso de 2ª instância, a recorrente focou suas alegações na impossibilidade do cumprimento das exigências solicitadas devido à ausência do medicamento de referência por 6 (seis) anos entre 2012 e 2018. Quanto aos demais itens, informou que seriam “superáveis e passível de adequação com a possibilidade da apresentação da documentação do lote a ser submetido aos estudos comparativos com o medicamento de referência neste momento”.

Todavia, conforme manifestado pela GGREC em seu despacho de não retratação nº 74/2022-GGREC/GADIP/ANVISA, tem-se que o indeferimento da renovação de registro se deu também por motivos relacionados à qualidade, e não somente pela ausência de envio de equivalência terapêutica (no caso, bioequivalência). Portanto, a disponibilidade ou não do medicamento de referência no período entre 2012 e 2018, não foi crucial para a decisão, na época, pela área técnica. Caso o indeferimento fosse motivado somente pela indisponibilidade do medicamento de referência, a renovação não seria indeferida, mas ficaria aguardando a disponibilidade com a eleição de um medicamento referência para realização e apresentação do estudo de bioequivalência.

Ressalta-se que a avaliação da renovação de registro contempla tanto avaliação da qualidade quanto da segurança e eficácia do medicamento.

Importa destacar que na primeira renovação do produto, protocolada em 2006 e deferida em 2007, foi apresentado estudo de equivalência farmacêutica, no qual foi utilizado o fabricante do fármaco dipirona Shandong Xinhua Pharmaceutical, o fabricante Evers da mistura de dipirona DC90 e clorfeniramina do fabricante Venkatarama Chemicals.

Entretanto, a mudança no fabricante da mistura da empresa Evers para a Blisfarma, ocorrida desde 2009 e informada apenas quando da auditoria em 2015, ensejaria a necessidade de comunicação junto à Anvisa, conforme solicitado em exigência, de forma a cumprir os requisitos dispostos na Resolução-RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009, que dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos, já vigente em 2011, quando do protocolo das petições objeto do presente recurso.

Além disso, considerando que desde 2009, a mistura de dipirona DC90 passou a ser fornecida pela Blisfarma e não pela empresa Evers Farmacêutica, por tratar-se de um produto parcialmente processado, e posteriormente, submetido a etapas subsequentes de fabricação para a obtenção do medicamento, havia a necessidade de apresentação, pelo fabricante Blisfarma, das documentações que foram solicitadas em exigência: documentação referente ao controle de qualidade realizado no IFA, controle de qualidade dos excipientes utilizados na produção do produto DC90, detalhamento do processo produtivo realizado, controle em processo e controle de qualidade do produto acabado.

No tocante ao fármaco clorfenamina, a empresa declarou que foi utilizado no lote 2681001, submetido ao Estudo de Equivalência Farmacêutica nº .172/06, o fabricante Supriga Chemicals, no entanto, na documentação enviada verificou-se que o fabricante utilizado no referido estudo de equivalência foi o Venkatarama Chemicals. Assim, foi solicitada documentação relativa ao fabricante Venkatarama Chemicals utilizado na equivalência farmacêutica. Contudo, em resposta à exigência, a empresa não encaminhou a documentação solicitada, enviando apenas documentação relativa ao fabricante Supriga Chemicals, e alegou que desde 2010 o fabricante Venkatarama descontinuou a fabricação de clorfenamina e que ambos fabricantes eram utilizados anteriormente.

Portanto, a não apresentação, pela recorrente, dos documentos obrigatórios solicitados via exigência, incorreu na conduta prevista no art. 11 da RDC 204/2005:

Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.

Adicionalmente, cabe destacar que o art. 130 da Resolução-RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009, dispõe que a alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras

regras específicas para esta petição.

Dito isso, considerando tanto as alterações do fabricante da mistura de dipirona DC90 quanto de fabricante do fármaco clorfeniramina, era imprescindível a apresentação e aprovação de documentação pós-registro referente a tais mudanças, a fim de cumprir com o disposto na Resolução-RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009, uma vez que quando do protocolo das petições objeto do presente recurso, a recorrente já era sabedora das informações que deveriam acompanhar as documentações iniciais.

No tocante à alegação de que além do medicamento de referência Benegrip®, atualmente no mercado há somente o medicamento Nogripe® do laboratório Teuto e mais um medicamento similar, com vistas a subsidiar a análise do recurso, foram solicitadas informações à Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS) através do DESPACHO Nº 840/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (1927715) quanto ao risco de desabastecimento do mercado, frente ao cancelamento do registro do referido produto, a qual se manifestou através da NOTA TÉCNICA Nº 272/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1942668).

De acordo com a GGFIS, o medicamento NOGRIPE está enquadrado na classe terapêutica R5A- ANTIGRIPAIS SEM ANTIINFECCIOSOS, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento devido ao atual cenário de pandemia do COVID -19. Destaca-se que a associação maleato de clorfeniramina + cafeína + dipirona não está listada da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a área técnica conclui que:

"Considera-se que é IMPROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com BAIXO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento NOGRIPE do laboratório LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A."

Adicionalmente, ressalta-se que todos os ensaios e provas encaminhados por meio da petição 693780/11-2 de 11/08/2011, referente à atualização de métodos analíticos, foram realizados com fabricante do produto dipirona DC não autorizado por esta Agência (Blisfarma). Dessa forma, essa documentação foi considerada insatisfatória.

Assim, considerando que a motivação do indeferimento se deu também por motivos relacionados à qualidade, a disponibilidade ou não do medicamento de referência no período entre 2012 e 2018, não alteraria a decisão quanto ao indeferimento da renovação de registro do produto.

Dessa forma, não se vislumbra motivação para reconsideração da decisão proferida no voto da 2ª instância nº 392/2020 acerca do indeferimento das petições de renovação de registro de medicamento similar e atualização de especificações e métodos analíticos para o medicamento NOGRIPE.

## 5. DO VOTO

Diante do exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo de segunda instância expediente nº 2555135/21-9, considerando que não houve erro ou ilegalidade que justifique a revisão dos termos da decisão de primeira instância.

É o voto que submeto à apreciação e, posterior, deliberação desta Diretoria

Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 06/07/2022, às 17:48, 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 **1953014** e o código CRC **710A3FDE**.

Referência: Processo nº 25351.919034/2020-72

SEI nº 1953014