



VOTO Nº 73/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo Datavisa nº: [25351.013248/01-81](#)

Expediente nº: 3447405/21-0

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: Alex Machado Campos

Empresa: DLA Pharmaceutical Ltda.

CNPJ: 45.841.137/0001-07

Área: GG MED

1. RELATÓRIO

Trata-se de recurso administrativo interposto pela empresa DLA PHARMACEUTICAL LTDA. sob o expediente nº 3447405/21-0, em desfavor da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) de CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº 0899995/13-3, contra o indeferimento da petição de renovação de registro do medicamento similar MEPIVALEM AD (cloridrato de mepivacaína + epinefrina) protocolada em 15/12/2011 sob expediente nº 804003/11-6, e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 63/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme decisão publicado no Aresto nº 1.446, em 29/07/2021.

O indeferimento do pedido de renovação em tela ocorreu, basicamente, porque a empresa não realizou a validação do método analítico de teor de cloridrato de mepivacaína e epinefrina 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. A empresa utilizara padrão secundário fabricado pela empresa Nortec Química, fabricante do insumo farmacêutico ativo do medicamento.

No presente recurso, a recorrente alega, em suma, que:

- a) é líder mundial na fabricação de anestésicos odontológicos injetáveis, possuindo 87 anos de expertise na fabricação desses produtos;
- b) atualmente seu portfólio consiste em 4 (quatro) medicamentos e que o medicamento objeto de análise representa 70% do mercado de anestésicos odontológicos injetáveis apresentados em carpules de plástico e 40% do mercado total de anestésicos odontológicos injetáveis, sendo a empresa responsável por cerca de 45 milhões de unidades de carpules de plástico atualmente comercializados no Brasil;
- c) frisou a importância do custo inferior dos medicamentos apresentados em carpules de plástico em relação às apresentações em carpules de vidro, com preços “[...] em média de 25% a 35% inferiores, trazendo um benefício econômico à toda sociedade”;
- d) no tocante à utilização de padrão secundário na validação do método de teor de Cloridrato de Mepivacaína no produto acabado, a recorrente explicou que, quando protocolou o cumprimento de exigência (expediente nº 0750104/12-8), apresentou as justificativas e se comprometeu a apresentar nova validação em aditamento posterior, reconhecendo a existência de padrão farmacopeico, mas que o mesmo estaria indisponível para comercialização no Brasil, sendo necessária sua importação, o que não seria factível dentro do prazo estabelecido. **Portanto, utilizou o padrão analítico do fabricante do IFA (NORTEC), devidamente caracterizado, na condução dos estudos de validação;**
- e) Sobre esse ponto, a recorrente enfatizou que a NORTEC - o fornecedor do padrão analítico em questão, também era fabricante do IFA cloridrato de Mepivacaína, **tendo apresentado a caracterização deste padrão por meio de ressonância magnética nuclear, espectros de massa, infravermelho e difração de raios-X, por intermédio do DRUG MASTER FILE (DMF) colacionado juntamente ao dossiê de renovação de registro em questão;**
- f) A recorrente destacou que, **atualmente, a RDC nº 166/2017 autoriza a utilização de substâncias químicas de referência caracterizadas, ainda que estejam disponíveis as respectivas substâncias químicas de referência farmacopeicas, conforme disposto no § 1º do artigo 147;**
- g) **Também informou que apresentou uma nova validação da metodologia analítica do método de teor de Cloridrato de Mepivacaína, conduzida com padrão analítico primário (USP), pelo laboratório da rede Reblas BIOAGRI;**
- h) Sobre as não conformidades relacionadas à fotoestabilidade, a recorrente esclareceu que “[...] no tocante ao fato de haver decaimento do teor de epinefrina quando a embalagem primária é exposta sem proteção à luz, a empresa realizou reunião com essa i. Agência, em 19/08/2016 (Anexo 11), tendo informado que conduziria estudos de fotoestabilidade na embalagem secundária, nos moldes do Guia ICH, os quais foram apresentados em sede de aditamento ao Recurso Administrativo, juntamente com a validação de metodologia, comprovando que não houve decaimento do teor de epinefrina.”;
- i) **Ainda, na sustentação oral realizada na reunião de maio/2021, a empresa aclarou que, de acordo com a prática clínica, o profissional de odontologia utiliza a técnica de aspiração para aplicar o anestésico odontológico, sendo imprescindível para esta operação, que o medicamento seja acondicionado em embalagem primária translúcida, a fim de evitar que seja atingido qualquer vaso sanguíneo do paciente, motivo pelo qual todos os anestésicos injetáveis de uso odontológico atualmente disponíveis no mercado são apresentados em embalagem primária transparente;**

j) Diante disso, a recorrente entende que “[...] o medicamento em questão, por suas inerentes características farmacotécnicas e de segurança, inviabiliza a utilização de embalagem primária transparente e condução do estudo de fotoestabilidade apenas em embalagem primária”. Para corroborar com esse entendimento, a recorrente enviou, anexos ao recurso administrativo, documentos e estudos que descrevem que a molécula epinefrina é inerentemente fotossensível, devendo ser armazenada em recipiente protegido da luz;

k) A recorrente argumenta que a apresentação da validação da metodologia analítica posteriormente ao cumprimento de exigência foi devidamente justificada e encontra amparo no art. 2º da RDC nº 5/2014.

Em sede de juízo de retratação, a GGREC manteve irretocável sua decisão, ratificando que as justificativas da empresa não são aceitáveis, apesar da norma atual, RDC nº 166/2017, permitir a utilização de abordagem alternativa para condução de validação, prevendo o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC) mediante apresentação de relatório de caracterização conclusivo, seu uso não seria admitido para fins de validação de método analítico.

Em 07/02/2022, a Quinta Diretoria realizou reunião com a DLA Pharmaceutical Ltda. (1766627) em que essa contextualizou o *nicho* de atuação da empresa, as particularidades do produto, sua participação no mercado, e que aditou novas validações de metodologia com o padrão farmacopeico, as quais não foram consideradas pela GGREC.

Este é o breve relatório, passo à análise.

2. ANÁLISE

Conforme descrito no Relatório, os motivos do indeferimento do pedido de renovação de registro do medicamento protocolado em 15/12/2011 estão relacionados 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.

No recurso, a empresa argumenta que apresentou novos relatórios de validação de metodologia, bem como, outros documentos atualizados, que supririam as razões do indeferimento, porém, a GGREC não os admitiu por considerá-los documentos que deveriam ser instruídos na petição inicial e, portanto, não passíveis de análise *a posteriori*.

No entanto, guarda razão a recorrente ao afirmar que a juntada dos documentos citados em fase recursal encontra respaldo na 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, e cito:

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.

A referida Resolução prevê, em seu art. 2ª, a possibilidade de juntada de documentos referentes à validação de metodologia analítica, iniciados antes do protocolo da petição recorrida ou aqueles que, embora não tenham sido iniciados, estejam devidamente justificados na petição inicial. Além disso, de acordo com o art. 5º, a admissão de tais documentos só é aplicável aos processos protocolados até 30 de junho de 2013.

O pedido de renovação de registro indeferido foi protocolado junto à Anvisa em 15/12/2011, cumprindo, portanto, com a regra temporal estabelecida na referida norma.

Apesar de não terem sido iniciados antes do protocolo da petição inicial, a justificativa para apresentação de novos estudos de validação está presente no processo, qual seja, que a empresa encontrou dificuldades em adquirir o padrão primário devido a particularidades do processo de importação.

Os protocolos dos aditamentos ao recurso administrativo (expedientes nº 2605220/16-2, de 14/12/2016; nº 0978594/18-9, de 8/10/2018; e nº 0205427/20-2, de 21/1/2020) são anteriores à conclusão da análise do recurso pela GGREC, que somente ocorreu em 28/7/2021, na 26ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), conforme pode ser verificado nas alegações apresentadas pela empresa e no sistema Datavisa.

Reforça-se que a Resolução RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019, que dispõe sobre os procedimentos relativos à interposição de recursos administrativos na Anvisa, admite juntada de documento em fase recursal quando as provas documentais se referirem a fato ou a direito superveniente, o que é o caso.

Do ponto de vista técnico, destaco que, desde a publicação do indeferimento da petição de renovação, em 11/10/2013, houve alteração da Resolução que dispõe sobre a validação de métodos analíticos, de modo a alinhar a legislação brasileira com as melhores práticas internacionais, especialmente, incorporando as diretrizes do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*. Nessa linha, a RE nº 899/2003, vigente à época da análise da renovação, foi substituída pela RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, que admite o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes. Portanto, a situação que motivou o indeferimento atualmente é permitida pela legislação vigente.

Nessa baila, considerando que a empresa não deixou de apresentar a validação de metodologia analítica de avaliação de teor de mepivacaína na petição inicial, tendo sido a mesma conduzida com SQC, e que novos estudos foram aditados ao processo, entendo que a justificativa inicial apresentada poderia ser aceita nos termos da RDC nº 05/2014 e que a nova documentação apresentada deve ser analisada.

No que se refere ao acondicionamento primário em embalagem transparente, verifica-se que tanto o Mepiadre (cloridrato de mepivacaína + epinefrina) e Mepisv (cloridrato de mepivacaína) da DFL INDÚSTRIA E COMÉRCIO S/A), quanto o Mepicain 3% (cloridrato de mepivacaína) da CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA, que concorrem no mesmo mercado do Mepivalem AD, também o são, o que coaduna com a explicação apresentada pela empresa. Além disso, foram aditados novos estudos de fotoestabilidade.

Ante o exposto, faz-se necessária a análise da documentação atualizada juntada ao processo, inclusive, daquela aditada ao recurso e à renovação de registro protocolada em 2016 sob expediente nº 2600436/16-4, uma vez que, desde a interposição do recurso em primeira instância até o julgamento deste, transcorreram-se quase dez anos durante os quais a decisão da Anvisa estava sob efeito suspensivo, sob o risco de a análise não refletir a atual condição do produto.

Por fim, destaco que recurso análogo a este referente ao Mepivalem 3% SV (cloridrato de mepivacaína) da mesma empresa, foi deliberado pela Diretoria Colegiada da Anvisa - Dicol por meio do CD 516/2022, em que essa acompanhou o voto do relator – Voto nº 208/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/Anvisa (1888097) no sentido de CONHECER E DAR PROVIMENTO ao recurso nº 1513584/21-9, com o retorno processo à área técnica para reavaliação da petição de renovação, conforme Extrato Deliberativo (1896444).

3. VOTO

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 **Alex Machado Campos, Diretor**, em 07/07/2022, às 15:49, 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 **1891436** e o código CRC **18A1FD71**.