

VOTO Nº 147/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.923242/2022-38

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 3288560/21-6 e 3288196/21-2

Recorrente: Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda.

CNPJ:44.1010.437/0001-81

Recurso Administrativo. Indeferimento da Renovação de Registro do Medicamento e Alteração de Local de Fabricação do Fármaco do Medicamento SEDOL (dipirona + mucato de isometepto + cafeína). Validação de Metodologia Analítica reprovada, Drug Master File DMF e Estudo de Estabilidade incompletos e Ausência de documentos do controle de qualidade do produto. Desacordo com a RE nº 899/2003 e a RDC nº48/2009.

CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHEPROVIMENTO.

Área responsável: CRES1/GGREC

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. DO RELATÓRIO

Trata-se de recurso administrativo em 2ª instância interposto pela Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda. em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 25ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 21/7/2021, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER dos recursos interpostos sob os expedientes nº 2049002/16-0 e 2048995/16-1, e NEGAR-LHESPROVIMENTOS, acompanhando a posição da relatoria descritas nos votos nº 172 e 173/2021-CRES1/GGREC/ANVISA/GADIP.

Em 22/12/1999, foi concedido o registro para o medicamento SEDOL, processo nº 25000.006008/99-88, pela RE nº 194 de 21/12/1999, publicado no DOU nº 244.

Em 20/6/2014, a empresa protocolou a petição de renovação de registro sob o expediente nº 0500509/14-4.

Em 12/9/2014, a empresa protocolou a petição de Alteração de Local de Fabricação do Fármaco sob o expediente nº 0765687/14-4.

Em 18/12/2015, a área técnica encaminhou notificação de exigência nº1102867/15-0, para ambas as solicitações. A respectiva exigência foi cumprida em 18/4/2016 sob o expediente nº 1580359/16-7.

Em 27/6/2016, foi publicado o indeferimento da renovação de registro e

alteração de local de fabricação do fármaco no DOU nº 121, por meio da RE nº 1.668 de 23/6/2016.

Em 27/6/2016, a área técnica enviou o ofício nº 1952803165 contendo os motivos do indeferimento, acessado pela recorrente no mesmo dia.

Em 7/7/2016, a recorrente interpôs recursos administrativos, sob os expedientes nº 2049002/16-0 e 2048995/16-1.

Em 18/7/2016, a área técnica emitiu o Despacho de Não Retratação, mantendo a decisão de indeferimento.

Em 21/7/2021, na 25ª SJO, mediante votos nº 172 e 173/2021-CRES1/GGREC/ANVISA/GADIP, foi decidido negar provimento ao recurso, com a publicação no DOU nº 137, pelo Aresto nº 1.445. Em 22/7/2021, a Coordenação Processante - CPROC enviou para a recorrente, os motivos para o não-provimento aos recursos, pelos ofícios eletrônicos nº 2854518214 e 2854564218, acessados pela empresa em 23/7/2021.

Em 20/8/2021, a recorrente interpôs recursos contra as decisões, expediente nº 3288560/21-6 e 3288196/21-2. Em 15/12/2021, foram protocolados aos recursos os aditamentos nº 6927222/21-9 e 6929326/21-6.

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 da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado.

Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento dos motivos da decisão em 23/07/2021, por meio do Ofício nº 2854518214 e 2854564218, e que protocolou os recursos, expedientes nº 3288560/21-6 e 3288196/21-2, em 20/08/2021, conclui-se que os recursos em tela são tempestivos.

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 Resolução - RDC nº 266/2019, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

3. DOS MOTIVOS DE INDEFERIMENTO

Do Ofício de indeferimento, extrai-se o seguinte:

2.1. Quanto à validação da metodologia analítica de teor para o medicamento Sedol

drágeas - Relatório de validação de método analítico PVMAR – 004 de 03/01/2014(Revalidação de método analítico para determinação de dipirona, cafeína e mucato de isometepteno no produto Sedol drágeas):

2.1.1. Segundo RE 899/2003, a exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. É amplamente descrito na literatura¹ que, para as concentrações dos analitos utilizadas na validação de teor apresentada, a porcentagem de recuperação aceitável é de 98% -102%. Essa faixa de recuperação (98% - 102%) foi estipulada como critério de aceitação no Protocolo de Validação PVMAR – 004-3 apresentado pela própria empresa. Entretanto, esse critério não foi seguido pela empresa, que apesar de obter resultados fora da especificação, considerou o método validado. A partir do envio dos dados brutos, foi possível observar que o método não é exato para os três ativos, visto que foram obtidos resultados abaixo de 98% e acima de 102%. É importante, portanto, ressaltar que a empresa alterou a especificação previamente estabelecida no Protocolo de Validação, mediante a obtenção de resultados fora do inicialmente estabelecido. No protocolo de validação, a empresa estabelece o seguinte critério de aceitação para a exatidão: “Serão aceitos valores de recuperação entre 98% a 102% na concentração teórica dos ativos analisadas de 80% a 120%”. Já no relatório de validação, a empresa relata que: “Foram aceitos valores de recuperação entre 98% a 102% no teor declarado para concentração de 100% e 97% a 103% para as concentrações dos ativos analisadas de 80% a 120% do teor declarado”. Ou seja, a empresa mudou os critérios de aceitação sem qualquer justificativa. Portanto, o método de teor utilizado para o medicamento Sedol drágea não é exato, em desacordo com a RE 899/2003.

2.1.2. Segundo RE 899/2003, linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. Conforme já foi dito neste parecer, no método utilizado pela empresa, existem dois picos relativos ao ativo dipirona, conforme declarado pela empresa: um “referente à dipirona básica e outro pico referente à dipirona ácida”. A empresa informou que, para cálculo do teor, são somadas as áreas dos dois picos. Para calcular a linearidade do método, a empresa fez o mesmo, ou seja, calculou somente a linearidade da soma dos picos, não avaliando a linearidade de cada um individualmente. Considera-se essa conduta da empresa como inadequada, pois a linearidade de cada pico é imprescindível para se avaliar a linearidade do método em si, e sua capacidade em obter resultados que são diretamente proporcionais à concentração do analito. Ao calcularmos a linearidade do pico nomeado como “pico 2” pela empresa, observa-se um coeficiente de correlação (r) de 0,9363, em desacordo com a RE899/2003, que estabelece no item 2.2.3 que o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser igual a 0,99. Portanto, o método de teor utilizado para o medicamento Sedol drágea, também no que tange à linearidade, está em desacordo coma RE 899/2003.

2.1.3. Ainda em relação à linearidade para o ativo dipirona, a RE 899/2003 estabelece que “os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e desvio padrão relativo”. Para os cálculos estatísticos, a empresa usou o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ) simples, que pressupõe que os dados sejam homocedásticos. Entretanto, foi verificado que os dados apresentados, tanto para o pico 1 quanto para o pico 2 e para a soma das áreas dos dois picos, são heterocedásticos, necessitando portanto de uma nova abordagem estatística apropriada, conforme preconiza a RE 899/2003. O método dos Mínimos Quadrados (MMQ) Ponderados é considerado adequado nesse contexto. Quando aplicamos o MMQ ponderado, foram observados coeficientes de correlação r igual a 0,9656, para o pico 1 e 0,9731 para o pico 2, abaixo do previsto na RE 899/2003, item 2.2.3. Portanto, trata-se de mais um indicativo que corrobora com a conclusão deque o método adotado pela empresa para o produto não é adequado.

2.1.4. Ainda em relação à linearidade, observa-se que a equação da reta obtida pela dipirona pico 1 $y = 22,119x + 4323,133$, com intercepto diferente de zero e muito superior à inclinação, indica que há interferência na medida obtida pela empresa. Por isso, mesmo que a reta obtida tivesse coeficiente de correlação que atendesse à RE 899/2003, o valor proveniente da integração da área do pico indicaria mais um erro de interferência (que pode ser causada por falta de especificidade do método) do que o teor do princípio ativo. Portanto, trata-se de mais um indicativo que corrobora com a conclusão de que o método adotado pela empresa para o produto não é adequado.

2.1.5. Segundo a RE 899/2003, “em métodos cromatográficos, deve-se tomar as

precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. A utilização de testes de pureza de pico (por exemplo, com auxílio de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas) são interessantes para demonstrar que o pico cromatográfico é atribuído a um só componente”. Em exigência em relação à especificidade, foi solicitado que a empresa esclarecesse quais os mecanismos adotados pela empresa para garantir a pureza dos picos cromatográficos nas análises realizadas. Entretanto, as informações sobre pureza de pico que a empresa prestou somente foram relativas ao Relatório Complementar do Parâmetro Especificidade / Seletividade no Produto Sedol drágeas nº 2184.16 emitido pela empresa T&E analítica comércio e análises químicas Ltda. (que apresentou, inclusive, problemas relativos a este ponto, conforme discutido adiante). Em relação às próprias análises realizadas pela Cazi, não foram apresentadas quaisquer informações relativa à pureza de picos, tampouco foram apresentados nos cromatogramas enviados dados brutos dessas análises. Portanto, a empresa não cumpriu satisfatoriamente o item de exigência. Ademais, a documentação apresentada pela empresa nos leva a crer que a pureza dos picos não foi avaliada durante a validação da metodologia em questão, em desacordo com a RE 899/2003.

2.2. Quanto à validação da metodologia analítica de teor para o medicamento Sedol solução oral - Relatório de validação de método analítico PVMAR – 004/1 de 04/01/2014(Revalidação de método analítico para determinação de dipirona, cafeína e mucato de isometepto no produto Sedol gotas):

2.2.1. Quanto à exatidão, da mesma forma que ocorreu na validação da metodologia de teor da drágea, a empresa também alterou a especificação previamente estabelecida no Protocolo de Validação referente ao medicamento solução oral, mediante a obtenção de resultados fora do inicialmente estabelecido. No protocolo de validação, a empresa estabelece o seguinte critério de aceitação para a exatidão: “Serão aceitos valores de recuperação entre 98% a 102% na concentração teórica dos ativos analisadas de 80% a 120%”. Já no relatório de validação, a empresa relata que: “Foram aceitos valores de recuperação entre 98% a 102% no teor declarado para concentração de 100% e 97% a 103% para as concentrações dos ativos analisadas de 80% a 120% do teor declarado”. Ou seja, a empresa mudou os critérios de aceitação sem qualquer justificativa. Portanto, o método de teor utilizado para o medicamento Sedol solução oral não é exato, em desacordo com a RE 899/2003. A partir do envio dos dados brutos, foi possível observar que o método não é exato para os ativos cafeína e mucato de isometepto, pois foram obtidos resultados abaixo de 98%.

2.2.2. Quanto à linearidade do método de teor para a solução oral, temos a mesma conclusão descrita acima para a drágea, visto que a empresa utilizou a mesma análise para os dois métodos, pois tanto o preparo do padrão quanto as condições cromatográficas são as mesmas. Portanto, o método de teor utilizado para o medicamento Sedol solução oral não atende os requisitos de linearidade, em desacordo com a RE 899/2003.

2.2.3. Quanto à pureza dos picos cromatográficos, temos a mesma conclusão descrita acima para a drágea, visto que na documentação apresentada pela empresa no cumprimento de exigência não consta qualquer análise de pureza de pico realizada pela empresa, em desacordo com a RE 899/2003.

2.3. Quanto ao Relatório Complementar do Parâmetro Especificidade / Seletividade no Produto Sedol drágeas nº 2184.16, emitido pela empresa T&E analítica comércio e análises químicas Ltda.:

2.3.1. No cumprimento de exigência, a empresa encaminhou o Relatório supracitado. Nele, consta a análise de degradação forçada para o produto em questão. A partir dos dados brutos enviados, foram observados picos sem a pureza adequada. Foram utilizados pela empresa equipamento da marca Shimadzu e software LabSolutions. Segundo o manual do equipamento² e dados da literatura³, um pico é considerado puro quando o parâmetro peak purity index é maior do que o parâmetro single point threshold, resultando em um valor positivo do parâmetro minimum peak purity index. Entretanto, foram observados nos dados brutos apresentados que o pico 1 do ativo dipirona não se mostrou puro, sendo detectada impureza em 1,89 minutos (TR da dipirona = 1,899 minutos) e obtido minimum peak purity index de -2. Foram observados também casos, para o pico 1 da dipirona, em que o parâmetro minimum peak purity index foi zero e o parâmetro peak purity index menor ou igual ao parâmetro single point threshold.

Portanto, os aspectos apontados corroboram para a conclusão de que o método não é adequado para avaliação da estabilidade do produto Sedol.

2.3.2. Ademais, foram observadas diferenças significativas em relação aos resultados obtidos na degradação forçada realizada pela própria Cazi e aos obtidos na degradação forçada realizada pela empresa T&E analítica. Por exemplo: para a dipirona: na hidrólise alcalina, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 44,3%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 2%; para a hidrólise ácida, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 45,4%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 8,32%. Para a cafeína: na hidrólise alcalina, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 9,9%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 49,54%. Para o mucato de isometepteno: na hidrólise ácida, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 17,2%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 4,0%. As condições de stress foram as mesmas. Portanto, pode-se concluir que há inconsistência e variação inaceitável dos dados apresentados no cumprimento de exigência.

2.4. Quanto ao Relatório Complementar do Parâmetro Especificidade / Seletividade no Produto Sedol solução oral nº 2636.16, emitido pela empresa T&E analítica comércio e análises químicas Ltda.:

2.4.1. A partir dos dados brutos enviados, foram observados picos sem a pureza adequada, da mesma forma como foi explicado para o produto Sedol drágea. Foram observadas impurezas tanto para o pico 1 da dipirona quanto para o pico da cafeína. Dipirona pico 1: identificadas impurezas em 1,69 min (TR do pico 1 da dipirona = 1,79min); valores de minimum peak purity index de -1543368 e -1523213. Cafeína: identificadas impurezas em 3,23 min (TR do pico da cafeína = 3,05 min); valores de minimum peak purity index de -1757058 e -1832580. Portanto, os aspectos apontados corroboram para a conclusão de que o método não é adequado para avaliação da estabilidade do produto Sedol.

2.4.2. Ademais, assim como para a drágea, foram observadas diferenças significativa sem relação à degradação forçada realizada pela própria Cazi e à degradação forçada realizada pela empresa T&E analítica, conforme tabelas abaixo. Por exemplo: para a dipirona: na hidrólise alcalina, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 25,7%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 6,8%; para a hidrólise ácida, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 29,3%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 1,6%; para a exposição à luz, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 10,9%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 0,6%; para a oxidação, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 35,9%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 3,3%. Para a cafeína: na oxidação, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 43,1%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 1,9%; hidrólise ácida, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 46,8%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de -3,33%. Para o mucato de isometepteno: na hidrólise ácida, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 26,8%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 4,4%; na hidrólise básica, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 17,4%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 2,7%; na oxidação, no relatório da T&E houve diferença de quantificação de 19,1%, enquanto no relatório da Cazi houve diferença de quantificação de 3,2%. As condições de stress foram as mesmas, exceto pela condição oxidativa (T&E utiliza H₂O₂ 0,75% enquanto Cazi utiliza H₂O₂ 3%). Portanto, pode-se concluir que há inconsistência e variação inaceitável dos dados apresentados no cumprimento de exigência.

2.5. Quanto aos métodos adotados para teor:

2.5.1. Além de exibirem problemas em relação aos parâmetros exatidão e linearidade na validação e apresentarem cromatogramas com picos sem a pureza adequada, foram verificados outros aspectos em relação ao método adotado pela empresa que ensejam preocupação.

2.5.2. A empresa esclareceu que “a presença de dois picos para o ativo dipirona ocorre devido ser um pico referente à dipirona básica e outro pico referente à dipirona ácida. A área dos dois picos é somada”. Essa conduta adotada no método não é recomendada, pois pode resultar em alta variabilidade em seus resultados. Nos dados brutos enviados

pela empresa, podemos ver cromatogramas do padrão (com os três ativos), que apresenta o pico 2 da dipirona bastante significativo, semelhante ao pico 1. Entretanto, também observamos cromatogramas do padrão (com os três ativos) contaminado com o placebo, que apresenta o pico 2 consideravelmente menor que o pico 1. Isso leva a crer que pode ter havido interferência do placebo no perfil cromatográfico do produto.

2.5.3. O comprimento de onda adotado na metodologia é 190nm. É descrito na literatura que alguns solventes, dentre eles a acetoneitrila utilizada na fase móvel, também absorvem nesse comprimento de onda. O comprimento de onda limite (cut-off) descrito na literatura é de 200nm para métodos quantitativos⁴, enquanto a empresa utiliza 190nm. Portanto, a acetoneitrila pode interferir na obtenção de resultados confiáveis por meio do método adotado. Essa questão, inclusive, pode estar correlacionada com o fato do intercepto obtido na equação da reta na avaliação da linearidade ser muito superior à inclinação da reta, conforme explicado no item 13d deste parecer.

2.5.4. Portanto, os métodos, tanto para drágea quanto para solução oral, foram considerados insatisfatórios, invalidando também os estudos de estabilidade e laudos de controle de qualidade apresentados pela empresa.

2.6. Quanto à avaliação de produtos de degradação na estabilidade do produto:

2.6.1. Foi solicitado em exigência que a empresa apresentasse novo estudo de estabilidade para as formas farmacêuticas drágea e solução oral, contemplando os testes obrigatórios conforme preconizado pela RE 01/2005, inclusive produtos de degradação. No cumprimento de exigência, a empresa apresentou estudos de estabilidade que apenas estabelecem limites de notificação, identificação e quantificação de impurezas, baseados na dose máxima diária recomendada para o medicamento. Entretanto, a empresa não desenvolveu nem validou método analítico para quantificar essas impurezas. Não se sabe se a empresa pretendia usar o mesmo método de teor para avaliar os produtos de degradação, mas de qualquer forma, o método deveria ter sido validado para esse fim. Ademais, o método de teor mostrou-se inadequado, conforme já foi amplamente discutido neste parecer. Poderia ter sido enviada nova exigência para a empresa a fim de se esclarecer essa questão. Entretanto, diante dos outros fatos já expostos, para os quais não cabe segunda exigência, optou-se pelo indeferimento da Renovação de Registro do Medicamento e da petição de Alteração de fabricante de fármaco.

2.7. Quanto ao não cumprimento satisfatório das exigências emitidas:

2.7.1. Quanto à metodologia analítica para os fármacos: foi solicitado que a empresa avaliasse se os métodos de análise descritos nos compêndios oficiais são adequados para o produto SEDOL, considerando as rotas de síntese dos fabricantes dos fármacos. A empresa apenas prestou informações sobre quais metodologias utiliza, mas não respondeu ao questionamento da exigência. A empresa não esclareceu, com dados concretos, se os métodos utilizados pela empresa são capazes de analisar satisfatoriamente as impurezas dos IFA utilizados na produção do SEDOL.

2.7.2. Quanto aos fabricantes Hebei Jiheng (Group) Pharmaceutical e CSPC Innovation Pharmaceutical, foi solicitado que a empresa apresentasse dados concretos e embasados sobre polimorfismo e isomeria dos dois fármacos. Quanto ao polimorfismo do fármaco dipirona (Hebei Jiheng Group Pharmaceutical), a empresa não cumpriu a contento o item de exigência. A Cazi apenas apresenta declaração do fabricante Hebei no qual é relatado que o fármaco “apresenta polimorfismo”. Entretanto, não é relatado qual o tipo do polimorfo que é comercializado, não são dadas informações sobre a estabilidade e a solubilidade desse polimorfo, não é discutido qual o impacto do polimorfismo na dissolução do produto, não são apresentados dados concretos como difratogramas, tampouco dados da literatura. Ademais, no cumprimento de exigência a empresa enviou cromatogramas sem qualquer explicação do que se tratava e sem qualquer análise acerca deles. Quanto à isomeria e ao polimorfismo do fármaco cafeína, a empresa justificou que a molécula de cafeína não apresenta quiralidade, portanto, não há isomeria; ademais, não há polimorfismo na cafeína. A empresa apresentou difratograma de raio-x e foto de microscopia na qual se observa os cristais de cafeína. Entretanto, não discutiu nem comparou os cromatogramas, tampouco apresentou referência bibliográfica para a informação de ausência de polimorfismo.

2.7.3. Quanto ao lote 031103 (solução oral), foi solicitado que a empresa apresentasse: Ordem de Produção, Laudo CQ, Laudo CQ do fármaco emitido pela Cazi, Laudo CQ

fármaco emitido pelo fabricante do fármaco. Este foi o lote submetido à Equivalência Farmacêutica - Certificado nº 84120504, apresentado pela empresa. No cumprimento de exigência, a empresa apresentou a seguinte declaração: "informamos a esta Agência que a Empresa não mantém em arquivo os documentos citados neste item (...) por serem documentos muito antigos datados de 2003". Portanto, a empresa não cumpriu o item de exigência e não forneceu subsídios para se comprovar o processo produtivo, o controle de qualidade e os fabricantes dos fármacos utilizados no lote utilizado como comparador ao medicamento de referência na Equivalência Farmacêutica. Cabe ressaltar que a documentação do lote empregado no estudo de equivalência, base para se comprovar a similaridade do medicamento, é de extrema relevância. Portanto, entende-se que toda a documentação deveria ser mantida por toda a validade do registro do medicamento. Sem a ordem de produção e os laudos analíticos solicitados, não é possível ter a comprovação de qual eram os excipientes e o processo produtivo empregados na época. Desta maneira, a total rastreabilidade da tecnologia farmacêutica do lote passa a ficar prejudicada, fato que invalida as demais documentações apresentadas, inclusive o próprio estudo de equivalência apresentado.

2.7.4. Foi solicitado que a empresa apresentasse estudo de estabilidade completo para o lote LP SED. DRG 13-A, acompanhado dos dados brutos relativos ao último tempo de análise. Este estudo foi enviado com dados iniciais na petição de alteração de fabricante de fármaco. A empresa não enviou o estudo de estabilidade completo conforme solicitado em exigência. A empresa enviou apenas os dados relativos ao tempo de 24 meses.

4. **DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE**

Preliminarmente, a Recorrente requer que os presentes recursos sejam recebidos no efeito suspensivo nos termos do § 2º, artigo 15, da Lei nº 9.782/1999, de forma a não impedir a comercialização do produto até o desfecho do recurso ora interposto, a fim de evitar prejuízo de difícil reparação tanto à empresa quanto ao público consumidor.

Alega, ainda, que se trata de um produto com mais de 22 anos no mercado, o qual nunca gerou uma queixa técnica ou reclamação no SAC ou Farmacovigilância da empresa.

Antes de se adentrar ao mérito, na síntese dos fatos, a recorrente descreve o histórico do registro do medicamento no intuito de subsidiar os fundamentos de seu recurso e esclareceu que solicitou renovação do registro em junho/2014 e alteração de local de fabricação do fármaco dipirona em setembro/2014, apresentando toda a documentação necessária.

Dessa forma, quanto aos fatos motivadores do indeferimento, esclareceu que recebeu uma única exigência técnica, que foi devidamente cumprida dentro do nível técnico e legal requerido. Entende que não houve descumprimento da exigência, pois foi apresentada metodologia desenvolvida e validada internamente pela empresa, sempre se norteando para atender à legislação vigente.

Entretanto, a área técnica não considerou o estudo como adequado, utilizando interpretações não descritas em legislações. Ocorre que a empresa dentro dos moldes da legislação vigente apresentou sua validação, bem como metodologia cumprindo com os requisitos quando realizado o requerimento de Renovação do Registro do Medicamento Sedol.

Assim, inconformada com a decisão, interpôs recursos apresentando razões para obter a reversão da decisão do indeferimento da renovação do registro do medicamento, bem como prestar esclarecimentos sobre toda documentação que instruiu a petição. Contudo, em julgamento dos recursos administrativos, a CRES1/GGREC negou o provimento, mantendo a decisão proferida pela área técnica. Todavia, a recorrente não concorda com os

argumentos contidos nos votos nº 172 e 173/2021-CRES1/GGREC/ANVISA/GADIP, apresentando as seguintes argumentações:

No que tange aos itens 1.1 e 2.0 – Parâmetro de Exatidão da validação de metodologia de teor de ambas as formas farmacêuticas, a recorrente reiterou que não alterou os critérios de aceitação, o que pode ser verificado na documentação de reconstituição do processo protocolada em 19/04/2011 (fls. 382 e 399), demonstrando que o critério de aceitação é de 98% - 102% (para concentração de ativos a 100%) e 97%-103% (para concentrações de ativos de 80% e 120%).

Além disso, reforçou que, conforme já demonstrado em recurso de 1ª instância, na documentação protocolada em 18/04/2016, referente à Renovação do produto SEDOL gotas e drágeas, cometeu um pequeno equívoco na revisão de documentos e no Protocolo de Revalidação ao declarar a faixa de recuperação de exatidão, cujo racional utilizado em toda a estrutura do relatório foi a tabela da AOAC, que consta que para o teor do analito que foi trabalhado é possível trabalhar com desvio de 97% a 103%. Enfatiza também que não foi concedida a oportunidade para as revisões necessárias que poderiam ter sanado o equívoco ocorrido neste parâmetro.

Quanto ao item 1.2 - Parâmetro linearidade dos picos de dipirona, citou como exemplo a Farmacopeia Europeia 9.0 e sua atual versão 10.0, que possui a descrição da monografia da budesonida, na qual o cálculo de teor do ativo e a determinação de substâncias relacionadas prevê a soma das áreas de dois picos dos epímeros da budesonida.

Assim, a recorrente se propôs a realizar a linearidade através da soma das áreas dos picos, uma vez que a legislação não previa nenhum impeditivo legal, e as literaturas relatam esta possibilidade. Argumenta também que como os picos apresentam-se em equilíbrio na solução aquosa, quando realizados os cálculos individualmente para cada pico, não são obtidos resultados adequados, porém, utilizando a somatória, os resultados obtidos atendem aos critérios de aceitação da linearidade. Além disso, alegou que a legislação não faz menção a este caso específico de ativo com presença de 2 picos, bem como não aborda as diretrizes relacionadas ao cálculo de linearidade.

Portanto, entende que não houve descumprimento da exigência, pois a validação da metodologia desenvolvida pela recorrente já tinha sido submetida e analisada, ficando questionamentos de resultados apresentados que não puderam ser sanados e elucidados, culminando o referido indeferimento. Dessa forma, contestou que não foi dada a oportunidade de defesa para um medicamento com 22 (vinte e dois) anos de mercado.

No que se refere ao item 1.3 – Parâmetro linearidade, cálculos estatísticos, a recorrente reafirmou que as áreas dos dois picos de dipirona se apresentam em equilíbrio e, quando somados, são obtidos resultados que atendem aos critérios determinados para a estatística do parâmetro de linearidade da RE nº 899/2003.

Com relação ao tratamento estatístico (picos homocedásticos, picos heterocedásticos), a recorrente trouxe os mesmos argumentos anteriores de que a RE nº 899/2003, vigente à época, não fazia menção ao assunto e foi utilizada a Consulta Pública nº 129 de 12/02/2016, artigo 28, a qual estava em discussão, como motivação para o não cumprimento da legislação. Também registrou que os estudos de bioequivalência e perfil de dissolução demonstram resultados satisfatórios em relação ao medicamento referência.

Quanto ao item 1.4 – Linearidade e equação da reta, a recorrente ressalta que foi verificada a linearidade, somando-se as áreas dos dois picos e que os resultados obtidos estão dentro dos critérios de aceitação propostos para coeficiente de correlação, inclinação da reta, interseção no eixo y, y no teor declarado.

Reafirmou que o método é específico para o analito dipirona, uma vez que não são detectados sinais analíticos provenientes de interferência do placebo e fase móvel no tempo de retenção dos picos da dipirona.

Enfatizou mais uma vez que como os picos se apresentam em equilíbrio na solução aquosa, quando realizados os cálculos individualmente para cada pico, não são obtidos resultados adequados, e quando utilizado a somatória, os resultados obtidos, atendem aos critérios de aceitação da linearidade.

Sobre o item 1.5 – Pureza dos picos cromatográficos, informou que as purezas de picos da dipirona e cafeína foram reavaliadas pela T&E Analítica e foram consideradas adequadas para o produto Sedol Drágeas. Desta maneira, com os cromatogramas reprocessados, os resultados obtidos se demonstraram satisfatórios. Em recurso, anexou cópia da documentação.

Quanto ao item 2 – Validação da metodologia: Sedol solução oral, a recorrente esclarece que, no que diz respeito à exatidão da revalidação da metodologia analítica de teor, a justificativa é a mesma apresentada no item 1.1., referente ao produto Sedol drágea.

Quanto ao item 2.2. – Parâmetro linearidade e picos cromatográficos, a recorrente afirma que o referido item foi respondido nas considerações realizadas para o item 1.2., e o item 2.3., que consta no ofício de indeferimento, aplica-se a mesma justificativa descrita no item 1.5.

Em relação ao item 3.0 - Relatório complementar do parâmetro especificidade/seletividade da drágea, bem como degradação forçada, a recorrente informou que o ensaio de estresse foi reanalisado para os parâmetros de luz e temperatura pelo centro contratado, demonstrando a pureza de picos conforme estudo T&E 2184.16. Além disso, informou que as diferenças observadas entre os resultados obtidos no estudo de degradação forçada realizados na Cazi e no centro Reblado, ocorreram devido às diferenças de procedimentos utilizados, já explicado no recurso anterior. Entretanto, a recorrente entende que a área técnica deve considerar válidos os resultados, pois demonstram que os resultados estavam conformes.

Quanto ao item 4.0 - Relatório complementar do parâmetro especificidade/seletividade da solução oral, o centro contratado reavaliou a pureza dos picos da dipirona e cafeína, que foram consideradas adequadas e a análise dos resultados obtidos nos cromatogramas reprocessados se demonstrou satisfatória, comprovando a especificidade/seletividade da metodologia analítica desenvolvida e validada.

Quanto ao item 4.2 – Degradação forçada para a drágea(dipirona/cafeína/mucato de isometepteno), a empresa alega que a justificativa corresponde à mesma já foi encaminhada no item 3.2.

Em relação aos itens 5.1 e 5.2 – método adotado para análise de teor, a recorrente tece considerações a respeito do tamanho dos picos da dipirona 2 e sua conduta de proceder com o somatório das áreas dos picos 1 e 2 de dipirona, esclarecendo que não há um método analítico por HPLC que evite a hidrólise da dipirona sódica, descrevendo que tal fenômeno acontece tanto com o padrão de dipirona sódica quanto com o produto acabado sólido, sendo ainda mais acentuado em formulações de base aquosa, como xaropes e injetáveis.

Para esse ponto, encaminhou um artigo que considera relevante, pois traz esclarecimentos e fundamentações sobre a existência desses dois picos, referentes à hidrólise da dipirona e à presença do metabolito ativo (4-MAA) nos cromatogramas obtidos. Explicou ainda que a Farmacopéia Européia 9.0 e 10.0, contém a descrição da monografia

budesonida, na qual o cálculo do teor de ativo e a determinação de substâncias relatadas prevê a soma das áreas de dois picos dos epímeros da budesonida, lembrando que a legislação não faz menção a este caso específico de ativo com presença de 2 picos, bem como não aborda as diretrizes relacionadas ao cálculo de linearidade.

No que se refere ao item 5.2 - comprimento de onda, a recorrente se defende alegando que a metodologia foi completamente validada com todos os parâmetros previstos na legislação. Também informou que o centro contratado realizou a validação parcial de ambas as formas farmacêuticas, através dos parâmetros especificidade/seletividade, linearidade, precisão, exatidão e intervalo, sendo que todos os parâmetros cumpriram os critérios de aceitação definidos.

Contudo, a recorrente esclareceu que através de exigência formulada anteriormente, está validando nova metodologia mais robusta, na qual todos os apontamentos apresentados estão sendo considerados e tão logo serão apresentados. Todavia, entende que, em nenhum momento, deixou de apresentar documentação exigida pela legislação vigente.

Quanto ao item 6 – validação de produtos de degradação na estabilidade do produto, informou que está executando as validações das metodologias para determinação de impurezas no produto acabado nas formas farmacêuticas drágeas e solução oral.

No que se refere ao item 7.1, 7.2, 7.3 e 7.4 - não cumprimento satisfatório das exigências emitidas.

No que tange ao item 7.1 - Metodologia analítica, a recorrente relata que as validações de impurezas dos insumos, as metodologias são desenvolvidas utilizando-se como referência a metodologia dos fabricantes, existentes nos DMFs e das farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, sendo, portanto, consideradas consistentes.

No que tange ao item 7.2 - fabricantes dos fármacos, alega que cumpriu o solicitado, apresentando dados concretos e embasados referentes ao polimorfismo da dipirona e cafeína, realizando testes no Centro Reblado para elucidação da questão.

Acrescentou ainda que em documentação enviada anteriormente a esta Agência o fabricante do IFA dipirona declarou que o IFA apresentou polimorfismo em estudos realizados à época, porém estudo recente mostrou que não há polimorfismo. Informou ainda que fato semelhante ocorreu com a cafeína, tendo em vista que anteriormente foi encaminhada declaração do fabricante informando a ausência de polimorfismo, porém documentos recentes recebidos demonstram a presença de duas polimórficas no IFA.

Sobre o item 7.3 – lote 031103 da forma farmacêutica solução oral, a empresa explicou que a Equivalência Farmacêutica realizada pela Cazi em 03/06/2004 (Certificado T&E nº 84120504) foi substituída por nova Equivalência e decidiu manter em seus arquivos o teste realizado em 16 a 30/09/2015, Certificado nº 4339/2014-2, referente ao lote 14-324, substituindo o antigo, a fim de evitar confusão de utilização do teste mais antigo.

A recorrente considerou que no parecer do Votonº172/2021/CRES1/GGREG/GADIP/ANVISA, houve exacerbação da área técnica ao incluir a ausência dessa documentação como fato motivador do indeferimento.

Em relação ao item 7.4 - estabilidade do lote nº LP SED DRG 13-A, a recorrente informou que apresentou a documentação em aditamento, contemplando todos os períodos de estabilidade – 24 meses.

Por fim, a empresa requer que esta Agência conheça e conceda integral provimento ao recurso, a fim de reformar a decisão que indeferiu o pedido de Renovação de

Registro do medicamento com o consequente retorno à área técnica, de modo que sejam realizadas adequações, se for o caso.

5. DA ANÁLISE

Preliminarmente, cumpre destacar que na SJO nº 25/2021 foi mantida a decisão de indeferimento da alteração de local de fabricação do fármaco e da renovação do registro do medicamento SEDOL, conforme descrita nos votos nºs 172 e 173/2021-CRES1/GGREC/ANVISA/GADIP.

Frise-se que a renovação de registro, expediente nº 0500509/14-4, foi concedida mediante renovação automática pela RE nº 3, de 2/1/2015, publicada no DOU nº 2 de 5/1/2015.

Considerando que os motivos elencados na decisão de 1ª instância, nas alegações da recorrente e no juízo quanto ao mérito dos recursos são de idênticos teores, a análise dos recursos de 2ª instância e aditamentos interpostos consolidou-se em um único voto, visando alcançar a finalidade do princípio da economia processual.

Em análise à documentação protocolada, nota-se que a recorrente praticamente traz as mesmas considerações apresentadas no seu recurso inicial.

No tocante ao parâmetro exatidão da validação de metodologia de teor da solução oral e drágea, embora a empresa afirme que não houve alteração no critério de aceitação, as informações retiradas da documentação apresentada mostram exatamente o contrário.

Ao analisar os documentos enviados na petição de renovação, expediente nº 0500509/14-4, de 25/06/2014, verifica-se que foi definido no Protocolo de Validação (PVMAR– 004-3) que o critério de aceitação do parâmetro exatidão seria 98%-102% (fl. 362). Contudo, no Relatório de Validação (PVMAR – 004) foram aceitos valores na faixa de 97% - 103% de concentração (fl. 405).

Considerando que o protocolo da validação define previamente os critérios de aceitação dos resultados para cada parâmetro e que o Relatório de Validação contém a descrição dos resultados obtidos, os cálculos, a abordagem estatística e a conclusão, constata-se que nova faixa de 97%-103% só foi considerada como padrão depois da empresa ter a ciência dos resultados obtidos. Dessa forma, entende-se que o método de teor não pode ser considerado exato, haja vista que a obtenção de resultados da exatidão encontra-se em desacordo com a RE nº 899/2003, vigente à época. Ademais, a recorrente não apresentou qualquer justificativa técnica que amparasse esta decisão, relatando apenas que “cometeu um equívoco” quando da revisão do Protocolo de Revalidação.

No tocante à avaliação do parâmetro linearidade tanto da drágea quanto da solução oral, a recorrente faz analogia ao fármaco budesonida, alegando que a farmacopeia europeia prevê a possibilidade de soma das áreas dos picos dos epímeros do fármaco para o cálculo do teor do ativo e a determinação de substâncias relacionadas e, portanto, esse raciocínio também se aplicaria ao caso em questão. Porém, considera-se inadequado o raciocínio da empresa, uma vez que os picos 1 e 2 são dois analitos distintos, logo deveriam ter sido analisados individualmente, haja vista que a linearidade de um método é demonstrada por meio da sua capacidade de obter respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração de um analito em uma amostra. Além disso, todos os cálculos para a avaliação da linearidade devem ser realizados a partir dos dados de concentrações

reais e respostas analíticas individuais. Dessa forma, tem-se que para uma adequada avaliação da linearidade do método é imprescindível que seja avaliada a linearidade de cada pico individualmente, já que a linearidade de cada pico interfere na linearidade do método.

Na fase recursal, a recorrente afirmou que as áreas dos dois picos de dipirona se apresentam em equilíbrio na solução aquosa, e, quando realizados os cálculos individualmente para cada pico, não são obtidos resultados adequados, porém, utilizando a somatória, os resultados obtidos, atendem aos critérios determinados para a estatística do parâmetro de linearidade da RE nº 899/2003, vigente à época. Desta forma, fica evidente a incoerência da justificativa apresentada, pois se ocorre um equilíbrio, tanto o cálculo individual quanto o somatório dos picos atenderiam ao especificado para o coeficiente de correlação.

Quanto aos cálculos estatísticos do parâmetro da linearidade tanto da drágea quanto da solução oral, a recorrente reiterou que com o somatório das áreas dos picos de dipirona obteve-se resultados que atenderam aos critérios determinados para a estatística do parâmetro de linearidade. Também reforçou que a RE nº 899/2003, vigente à época, não abordava o formato para tratamento estatístico de picos homocedástico e heterocedástico. Entretanto, o argumento da recorrente de que a RE nº 899/2003 não fazia menção ao assunto não merece prosperar, haja vista que a supracitada norma é clara em seu item 2.2.2: “Se houver relação linear aparente após exame visual do gráfico, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados (...)”.

Adicionalmente, as alegações da empresa não conseguiram comprovar tecnicamente que o método dos Mínimos Quadrados (MMQ) simples, utilizado para o cálculo, é considerado mais adequado do que o método dos Mínimos Quadrados (MMQ) ponderado, utilizado pela área técnica para calcular os coeficientes de correlação dos picos separadamente. Verifica-se nos dados apresentados que a soma das áreas possui distribuição dos picos de forma heterocedástica, uma vez que o coeficiente de correlação não deve ser inferior a 0,99, conforme estabelecido no item 2.2.3 da RE nº 899/2003. Logo, o método estatístico apropriado a ser adotado, neste caso, seria o MMQ ponderado. Assim, a empresa não utilizou o método estatístico apropriado para tratamento de dados para realização da distribuição que se ajustasse melhor ao conjunto de dados apresentados, contrariando, portanto, o item 2.2.3 da RE nº 899/2003.

Quanto ao item linearidade e equação da reta, embora a recorrente alegue que somando-se as áreas dos dois picos, os resultados obtidos estejam dentro dos critérios de aceitação para o coeficiente de correlação, inclinação da reta, interseção no eixo y, y no teor declarado, foi observado que os valores do intercepto e da inclinação na reta demonstraram que há interferência na medida obtida, fato para o qual não foi apresentada qualquer argumentação técnica por parte da recorrente. Tal situação corrobora com o entendimento da área técnica sobre a necessidade de realizar o cálculo dos picos individualmente.

No recurso, a empresa explicou que como os picos se apresentam em equilíbrio na solução aquosa, quando realizados os cálculos individualmente para cada pico, não são obtidos resultados adequados, e quando utilizado a somatória, os resultados atendem aos critérios de aceitação da linearidade. Portanto, a própria recorrente admite que NÃO são obtidos resultados satisfatórios quando se avaliam os dois picos separadamente. O fato de que “os picos se apresentam em equilíbrio na solução aquosa” não tem qualquer relação com a possibilidade de somar suas áreas, uma vez que, como dito anteriormente, cada pico deve ser avaliado de modo individual.

Quanto à pureza dos picos cromatográficos, a recorrente informou que a T&E Analítica reavaliou as purezas de picos da dipirona e cafeína e os resultados obtidos se

demonstraram satisfatórios para ambas as formas farmacêuticas. Em recurso, reapresentou o documento Relatório Complementar nº 2184/2016, elaborado pelo Centro T&E Analítica, para avaliar a especificidade da validação analítica de dados sobre a pureza de pico, no sentido de reafirmar a pureza dos picos da validação executada em 2014.

No entanto, frisa-se que a especificação $>0,99$ é utilizada para o equipamento Agilent. Entretanto, conforme descrito no voto de 1ª instância, para os equipamentos Shimadzu e software LabSolutions, tanto o manual quanto os dados de literatura, descrevem que o pico é considerado puro quando o parâmetro peak purity index é maior que o parâmetro Single point threshold, resultando em um valor positivo do parâmetro minimum peak index, o que não ocorreu, segundo os dados brutos apresentados.

Dito isso, tem-se que os esclarecimentos para ambas as formas farmacêuticas, enviados no relatório complementar nº 2636/2016, não pode ser aceito, pois não se demonstrou a confiabilidade da pureza de picos nos cromatogramas reprocessados, não solucionando a questão com os novos argumentos apresentados. Soma-se a isso, o fato de que os dados enviados referentes ao reprocessamento se encontram ilegíveis. Quanto às diferenças nos resultados da degradação forçada, observaram-se as mesmas inconsistências e alterações, as quais não foram acatadas.

Ainda, a empresa não apresentou argumentos técnicos que corroborassem com a credibilidade dos dados dos cromatogramas obtidos e utilizados com as especificações do equipamento Agilent, pelo equipamento Shimadzu, para os resultados obtidos nos relatórios complementares realizados pelo terceirizado Centro T&E Analítica.

Em relação ao item diferenças nos resultados da degradação forçada da Cazi e T&E para a drágea e solução oral, a recorrente informou que o ensaio de estresse foi reanalisado para os parâmetros de luz e temperatura pelo centro contratado, demonstrando a pureza de picos conforme texto do estudo T&E 2184.16. Em relação ao argumento de que as diferenças observadas entre os resultados obtidos no estudo de degradação forçada, realizados na Cazi e no centro Reblado, ocorreram devido às diferenças de procedimentos utilizados, não pode ser aceito, tendo em vista que embora a avaliação do parâmetro especificidade tenha sido terceirizada, as diferenças entre as metodologias ocasionaram diferenças significativas na quantificação dos produtos de degradação, impossibilitando a adequada avaliação dos dados.

Em relação aos itens 5.1 e 5.2 – método adotado para análise de teor. No tocante às considerações a respeito do tamanho dos picos da dipirona 2 e a conduta de somar as áreas dos picos 1 e 2 de dipirona, a recorrente mais uma vez faz analogia ao fármaco budesonida, alegando que a farmacopeia européia prevê a possibilidade de somadas áreas dos picos dos epímeros do fármaco para o cálculo do teor do ativo e a determinação de substâncias relacionadas e, portanto, esse raciocínio também se aplicaria ao caso em questão. Porém, essa correlação é incoerente, pois a dipirona interage em meio aquoso entre a sua forma molecular ácida e básica, as quais não podem ser consideradas como epímeras, visto que a dipirona não possui em sua estrutura a presença de carbono quiral, condição essencial para formar isômeros ópticos (enantiômeros).

No que se refere ao item 5.2 - comprimento de onda, a recorrente se defende alegando que a metodologia foi completamente validada com todos os parâmetros previstos na legislação e que posteriormente contratou o Centro T&E Analítica, que realizou uma validação parcial para as apresentações drágea e solução oral, cujos parâmetros cumpriram os critérios de aceitação definidos.

Entretanto, verifica-se que o comprimento de onda adotado na metodologia (190nm) é passível de interferência, já que a literatura descreve que alguns solventes

utilizados na fase móvel, dentre eles a acetonitrila, absorvem nessa faixa de comprimento de onda, conforme já explicado nos votos nº 172 e 173/2021-CRES1/GGREC/ANVISA/GADIP. Sobre esse ponto, a recorrente não contestou a afirmação, admitindo que “[...] desenvolveu e está validando nova metodologia que será mais robusta, na qual todos os parâmetros apresentados serão considerados e apresentados...”, reconhecendo, portanto, que a metodologia apresentada não estaria plenamente adequada.

Quanto ao item 6 – validação de produtos de degradação na estabilidade do produto, a recorrente informou que estaria executando as validações das metodologias para determinação de impurezas no produto acabado nas formas farmacêuticas drágeas e solução oral, conforme as impurezas citadas nos DMFs dos fabricantes dos ativos. Desta forma, destaca-se que a própria recorrente tem clareza que a validação enviada anteriormente não atendia à norma vigente à época, havendo, portanto, a necessidade da condução de uma nova validação.

Contudo, registre-se que os processos protocolados junto à Anvisa devem ser instruídos com documentação de acordo com as legislações vigentes à época do protocolo da petição, conforme preconizado pela RDC nº 204, de 2005:

“(...) a insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos Documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição”.

A não reconsideração da decisão de indeferimento mesmo se o documento apresentado em sede de recurso for o necessário para aferição da regularidade, se respalda na RDC nº 266, de 2019, que dispõe sobre os procedimentos relativos à interposição de recursos administrativos em face das decisões da Anvisa, particularmente em seu art. 12. Vejamos:

Art. 12. Somente será admitida a juntada de provas documentais, em sede de recurso administrativo perante a Anvisa, nos seguintes casos:

I - quando as provas de que trata o caput deste artigo se referirem a fato ou a direito superveniente; ou

II - quando as provas de que trata o caput deste artigo se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidas aos autos.

Como se observa, a RDC n. 266, de 2019, em seu art. 12, permite a juntada de provas documentais desde que tais provas se refiram a fato ou a direito superveniente ou quando as provas se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidos nos autos, o que não ocorreu no presente caso. Dessa forma, não houve comprovação de que houve ilegalidade do ato e nem erro técnico no indeferimento da referida petição.

Instada a se manifestar quanto ao tema em outras ocasiões, a Procuradoria Federal junto à Anvisa ressalta que somente deve ser admitida a juntada de documentos em fase recursal quando não se tratar de documento que deveria ter obrigatoriamente instruído o pedido inicial, conforme exposto no Parecer 91/2021/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU:

25. Nesse contexto e considerando os princípios do informalismo procedimental e da verdade material, supra-aludidos, bem como os da razoável duração do processo e da eficiência, constitucionalmente assentados, conclui-se pela possibilidade da juntada de documentos em recurso interposto em face de decisão que indefere pedido de renovação de registro de medicamento, **desde que não se trate de documento que deveria ter obrigatoriamente instruído o pedido inicial** (grifo nosso)

Cita-se também o Parecer 39/2017/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, que neste mesmo sentido, apresentou de forma esclarecedora:

16. Diante de tal cenário, a interpretação sistemática do arcabouço regulatório da Agência

conduz à conclusão de que **somente deve ser administrada a juntada, na fase recursal, de documentos que não eram imprescindíveis ao protocolo do pedido inicial, mas veiculam informações adicionais ou esclarecimentos acerca da documentação apresentada inicialmente.** (grifo nosso)

Dito isso, observa-se que para o caso ora em análise não está contemplada a permissão da juntada de provas documentais na fase recursal.

Com relação ao item 7, no que se refere à ausência de apresentação da metodologia analítica para os fármacos, registra-se que a recorrente não respondeu, à época, adequadamente ao questionamento e, em sua primeira defesa, informou que não validou, mas considerou a existência de cronograma para as validações, o qual não foi apresentado.

Neste recurso, declarou simplesmente que as validações de impurezas dos insumos farmacêuticos são desenvolvidas utilizando-se como referência a metodologia dos fabricantes, existentes nos DMFs e das farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, assim, afirmando que as metodologias utilizadas seriam consistentes. Portanto, mais uma vez a empresa não atendeu satisfatoriamente à solicitação, permanecendo a não conformidade evidenciada pela área técnica.

Quanto aos fabricantes dos fármacos, no que se refere às exigências sobre polimorfismo e isomeria dos fármacos, tem-se que as mesmas não foram atendidas adequadamente em documentação encaminhada quando do cumprimento da exigência. Em recurso, a empresa enviou novos documentos, de maneira a solucionar as pendências. No entanto, mesmo que fosse passível a aceitação de tais documentos em fase recursal, os mesmos não seriam suficientes para a reversão do indeferimento.

Outro ponto que merece ser destacado são as divergências elencadas em fase recursal, visto que em documentação enviada anteriormente a esta Agência o fabricante do IFA dipirona declarou que o IFA apresentou polimorfismo em estudos realizados à época, porém estudo recente mostrou que não há polimorfismo. Informou ainda que fato semelhante ocorreu com a cafeína, tendo em vista que anteriormente foi encaminhada declaração do fabricante informando a ausência de polimorfismo, porém documentos recentes recebidos demonstram a presença de duas polimórficas no IFA.

Sobre o item 7.3 – lote 031103 da forma farmacêutica solução oral, a empresa explicou que enviou documentação mais atualizada em substituição da antiga documentação de equivalência farmacêutica, em razão de descarte dessa documentação. Informa ainda que decidiu manter em seus arquivos o teste realizado em 16 a 30/09/2015 Certificado nº4339/2014-2, referente ao lote 14-324, substituindo o antigo, a fim de evitar confusão de utilização do teste mais antigo. Nesse contexto, há que se ressaltar que os documentos referentes ao lote do medicamento utilizado como comparador ao medicamento de referência na Equivalência Farmacêutica possuem extrema relevância e deveriam ser mantidas por toda a validade do registro do medicamento, a fim de possibilitar uma possível rastreabilidade de informações, quando necessário. Não obstante, a aceitação por parte da Anvisa, das justificativas apresentadas pela recorrente para o referido item, não seria suficiente para a reversão do indeferimento.

Em relação ao item 7.4 - estabilidade do lote nº LP SED DRG 13-A. Foi solicitada à empresa, por meio de notificação de exigência, apresentação do estudo de estabilidade completo (24 meses), referente à petição de alteração de fabricante do fármaco. Na fase recursal, a recorrente informou que apresentou a documentação em aditamento, contemplando todos os períodos de estabilidade – 24 meses. Todavia, tal documentação somente foi apresentada após findado o prazo para cumprimento de exigência, descumprindo o art. 7º da RDC nº 204/2005.

Por fim, ressalta-se que apenas em 19/07/2022, a empresa aditou os expedientes 4444116/22-6 e 4444265/22-1, contendo o Protocolo e Relatório de Validação do medicamento em questão. Todavia, conforme já dito anteriormente, para o caso ora em análise não está contemplada a permissão da juntada de provas documentais na fase recursal.

Dessa forma, não se vislumbra motivação para reconsideração da decisão anteriormente proferida nos votos nº 172 e 173/2021- CRES1/GGREC/ANVISA/GADIP acerca do indeferimento das petições de Renovação de Registro do Medicamento e Alteração de Local de Fabricação do Fármaco do Medicamento SEDOL.

6. VOTO

Diante do exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO aos recursos administrativos de segunda instância expedientes nº 3288560/21-6 e 3288196/21-2, 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 **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 01/09/2022, às 17:39, 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 **2027891** e o código CRC **34210AA1**.