

VOTO Nº 275/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº: 25351.716475/2009-93

Empresa: BELFAR LTDA

CNPJ: 18.324.343/0001-77

Expediente nº: 0419544/23-2

RECURSO
ADMINISTRATIVO. MEDICAMENTO
SIMILAR. REGISTRO DE
PRODUTO. PADRÃO
SECUNDÁRIO. VALIDAÇÃO DE
METODOLOGIA ANALÍTICA.
PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO.
ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE.
VOTO CONHECIMENTO E NEGAR
PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

ROP nº 017/2023 **item** 3.2.1.1

1. Relatório

Refiro-me ao recurso administrativo protocolado pela empresa Belfar Ltda. sob expediente nº 0419544/23-2, em face do Aresto nº 1.556, de 22 de março de 2023, publicado em Diário Oficial da União (DOU) nº 57, Seção 1, página 257 e 258, no qual a Recorrente reitera os argumentos lançados no apelo à Instância Recursal Gerência Geral de Recursos.

Na data de 16/09/2013, o ofício eletrônico nº 0602113131 foi lido pela recorrente. O referido documento informou os motivos de indeferimento da petição de registro de medicamento similar do produto NASOFAR AD (cloridrato de nafazolina, 0,5 mg/ml, solução nasal).

Não foi exarada notificação de exigência. O indeferimento do pedido de registro de medicamento decorreu da constatação das seguintes não conformidades:

Ø Na validação do método analítico empregado para

a análise do medicamento, a recorrente utilizou padrão secundário do cloridrato de nafazolina, mesmo estando disponível substância química de referência;

Ø Ausência dos estudos de produtos de degradação ou impurezas e contaminantes nos estudos de estabilidade, estudo de fotoestabilidade e metodologia de análise de solventes residuais e a respectiva validação.

Em 3/10/2013, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a mencionada decisão de indeferimento por meio do expediente nº 0838620/13-0.

A recorrente apresentou dois aditamentos sob os expedientes nº 2722477/22-0, em 13/05/2022 e nº 4372135/22-0, em 1º/7/2022.

Em 27/1/2014, foi emitido despacho de não retratação nº 009/2014 CRMED/GTFAR/GGMED, por meio do qual a área técnica se manifestou pela não reconsideração da decisão de indeferimento.

Em 22/3/2023, na 7ª SJO foi decidido, por unanimidade, conhecer e negar provimento ao recurso interposto sob o expediente nº 0838620/13-0, nos termos do voto nº 037/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 24/3/2023, a Coordenação Processante (CPROC/GGREC) enviou para recorrente o ofício eletrônico nº 0296174231, contendo os motivos que ensejaram o não provimento do recurso, o qual foi acessado em 27/3/2023.

Em 26/4/2023, sob o expediente nº 0419544/23-2, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo interposto em 1ª instância, ora em julgamento.

2. Análise

2.1. Do juízo quanto à admissibilidade

Destaca-se que a recorrente tomou conhecimento da decisão em 27/03/2023, por meio do Ofício nº 0296174231, e apresentou o recurso administrativo, em 26/04/2023, concluindo-se, assim, que o recurso em tela é tempestivo. Além disso, foram verificadas 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.

Assim, foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pelo qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

2.2. **Das alegações da recorrente**

Em suma, a recorrente ponderou que está há anos no mercado de fabricação de medicamentos, fornecendo produtos seguros, eficazes e com qualidade indubitáveis, sendo compromissada com o desenvolvimento de novas moléculas e sempre observando as normas sanitárias vigentes. O pedido de registro do medicamento NASOFAR AD foi apresentado a essa Agência em 2009 e a decisão de indeferimento, 4 (quatro) anos depois foi de forma sumária, sem sequer receber notificação de exigência. Várias normas e entendimentos relacionados ao registro de medicamentos similares foram alteradas e que não foi ofertada a possibilidade de atualização e/ou complementação de documentação em decorrência das mudanças normativas e de entendimentos. Portanto, a primeira oportunidade que a Recorrente teve de se manifestar sobre as questões técnicas relacionadas ao seu pedido foi por meio da interposição do Recurso Administrativo. Também, o julgamento do seu Recurso Administrativo, interposto em 2013, somente ocorreu 10 (dez) anos depois, quando as mudanças normativas e de entendimentos técnicos são ainda maiores. Ou seja, a recorrente reforça que o processo administrativo tramita há longos 14 (quatorze) anos por única responsabilidade desta Agência e assim, seria razoável permitir a juntada de documentos que atualizam o pedido formulado em 2009. A decisão da GGREC/ANVISA, contida no Voto nº 037/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, proferida em 2023, mais de 14 (quatorze) anos após a apresentação do pedido de registro (2009), ao declarar que à empresa não é permitido juntar documentos após a decisão inicial da área técnica (proferida em 2013), além de contrariar a Lei nº 9.784/1999, também fere de morte os Princípios da Razoabilidade e Duração Razoável do Processo. Deste modo, ponderou sobre os dois itens de indeferimento:

1. Validação de métodos analíticos e bioanalíticos: destacou que o Guia estabelecido na RE nº 899/2003 previa:

1.4. Deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopeia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados.”

A Belfar está atualizando toda a documentação do dossiê de acordo com a legislação vigente, e, reforça ainda que, no que se refere as validações enviadas em 2022, foi utilizado o padrão primário, Farmacopeia Americana (USP).

2. Estudo de Estabilidade: a empresa não apresentou ensaios estudos de produtos degradação ou impurezas e contaminantes nos estudos de estabilidade, conforme disposto no item 2.9 da RE nº 01/2005, por meio da qual foi publicado o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. A GGREC reforçou que todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

[...]Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente”

A empresa alega ter enviado os estudos de estabilidade via aditamento. A GGREC/ANVISA reconheceu que, por meio do Expediente nº 4372135/22-0, o Estudo de Fotoestabilidade foi juntado ao processo em tela, porém, por uma questão extremamente burocrática, tais documentos não podem ser submetidos a título de aditamento.

A recorrente argumenta que a Agência está deixando de obedecer aos Princípios da Razoabilidade, Economia Processual e da Eficiência, princípios esses que, com a devida vênia, devem prevalecer acima de qualquer decisão burocrática, em obediência aos Princípios elencados na Lei nº 9.784/99, deve esgotar todas as possibilidades administrativas para aproveitar ao máximo um processo administrativo que consta com uma robusta documentação.

Destacou que a DICOL, em outras oportunidades, determinou que casos análogos a esse retornassem a área técnica para uma nova análise, pois tal medida é justa e ideal para ambas as partes, pois começar um processo do zero não traz benefício algum.

Ressaltou que, conforme já exposto no processo em tela, a empresa vem se esforçando para cumprir a legislação vigente, bem como vem cumprindo o que foi acordado em

reunião com essa ilustre GGREC/ANVISA. Logo, não é justo que a Recorrente se esforce tanto e essa ilustre Agência deixe de reconsiderar um processo que conta com um dossiê técnico robusto e atualizado, valendo lembrar que os longos anos de tramitação deste processo é fato que não pode ser imputado à empresa.

Portanto, tendo em vista que se trata de um dossiê robusto e atualizado, bem como considerando o art. 2º e o inciso III, do art. 3º da Lei nº 9.784/99, a empresa acredita que é de suma importância que os princípios da Eficiência, Razoabilidade e Economia Processual sejam obedecidos, uma vez que esses princípios possibilitam a busca entre meios mais eficientes, considerando não apenas medidas necessárias e seus impactos, mas também o tempo e orçamento demandado que todos os envolvidos gastam em processos administrativos.

Conclui assim a recorrente que, a melhor decisão, para que restem prestigiados os Princípios do Processo Administrativo, conforme acima apontados, e a missão institucional desta Agência (promover e proteger a saúde da população brasileira), é o acolhimento do presente Pedido de Reconsideração, com retorno do processo para a área técnica, onde serão avaliados os argumentos técnicos que comprovam que o medicamento em questão merece ter o seu Registro Sanitário deferido. Pugna, assim que a Diretoria Colegiada determine o retorno do processo para a área técnica, para que uma nova análise do pedido do Registro Sanitário do NASOFAR AD seja realizada, considerando todos os documentos contidos no processo e que novo prazo seja concedido.

2.3. **Do juízo quanto ao mérito**

Primeiramente, destaco que a empresa reconhece as razões que culminaram no indeferimento do pedido de registro do medicamento similar do produto NASOFAR AD, já que na tentativa de sanar o processo, encaminhou nova documentação por aditamento.

Especificamente sobre a apresentação de documentação nova por meio de aditamento ou em sede recursal, a qual deveria instruir a petição inicial, cabe colacionar excertos de dois pareceres lavrados pela Procuradoria Federal junto à Anvisa:

Parecer nº 105/2013

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 de admissão, pela ANVISA, de 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.

Parecer nº 39/2017

16. Diante de tal cenário, a interpretação sistemática do arcabouço regulatório da Agência conduz à conclusão de que somente deve ser admitida 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

17. Em oportunidades anteriores, esta PF-ANVISA já havia se manifestado no sentido de que a regra geral que faculta apresentação de documentos em sede de recurso, prevista em lei e regulamento, não deve ser invocada para se permitir a juntada, a qualquer tempo, de documentos que deveriam ter instruído o pedido inicial, ex vi do PARECER CONS. Nº 105/20113/PF/ANVISA/PGF/AGU e do PARECER CONS. Nº 40/2012/PF/ANVISA/PGF/AGU.

Assim, é importante mais uma vez esclarecer que a empresa, em sua petição inicial, não cumpriu a legislação que versava sobre registro de medicamento similar à época do peticionamento, ou seja, não encaminhou as informações e estudos imprescindíveis para análise do pedido formulado e conduziu a validação da metodologia analítica com padrão secundário do *cloridrato de nafazolina*.

A Diretoria Colegiada já julgou casos análogos a este tema. Inclusive, conforme Voto nº 161/2020/SEI/DIRE3 houve o julgamento de recurso que discorreu sobre o uso de padrão secundário em validação de metodologia analítica, mesmo existindo substâncias de referência oficializadas, da mesma recorrente. A DICOL se pronunciou desfavorável ao provimento do recurso interposto.

Além da Resolução RE nº 899/2003, na data do protocolo da renovação também já estava vigente a Resolução RDC nº 17/2010, que determinava que:

Art. 187. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem.

Parágrafo único. Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados. Art. 188. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopeia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência.

§ 1º Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do fármaco ou medicamento.

§ 2º Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado.

§ 3º A documentação de caracterização deve estar disponível e ser mantida sob a responsabilidade de uma pessoa designada.

Assim, a legislação é clara em relação à impossibilidade de utilização de padrões secundários nas validações de metodologia analítica. Conforme o item XLIV do art. 5º da RDC nº 17/2010 um padrão secundário somente pode ser utilizado em rotina laboratorial:

Art. 5º Para efeito desta resolução, são adotadas as seguintes definições:

{...}

XLIII - padrão de referência: são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões; XLIV - padrão secundário (padrão de trabalho): padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência; “

Atualmente, a norma que revogou a RE nº 899/2003, a RDC nº 166/2017, prevê que na validação de métodos analíticos, deverá ser utilizada Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) e que será admitido 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.

Quanto à justificativa da recorrente em relação à ausência dos ensaios estudos de produtos degradação ou

impurezas e contaminantes nos estudos de estabilidade, não afasta a obrigatoriedade de atendimento ao disposto no item 2.9 da RE nº 01/2005, por meio da qual foi publicado o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade e previa expressamente:

RE nº 01/2005:

2.9. Todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

[...]

Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente

A recorrente informou que o estudo de fotoestabilidade seria encaminhado quando fabricasse um novo lote piloto em razão de existir, segundo enfatizou, um entendimento por parte desta Agência para dispensar esse estudo em determinados casos. Entretanto, a mencionada RE nº 01/2005 preconizava:

RE nº 01/2005:

2.7. Estudos adicionais, tais como fotoestabilidade que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessárias para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos. Nestes casos sugerimos seguir recomendação técnica disponível no portal da Anvisa. A não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o(s) ativo(s) não sofre(m) degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

Registre-se que por meio do segundo aditamento (expediente nº 4372135/22-0), protocolado em 01/7/2022, a recorrente encaminhou o referido estudo.

No momento do protocolo da petição inicial se encontrava vigente a RDC nº 17/2007, que dispunha sobre o registro de medicamento similar e previa em seus itens sobre o fármaco utilizado a obrigatoriedade de apresentação da rota de síntese, com a descrição das moléculas intermediárias, seus nomes químicos e solventes utilizados, bem como a quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco. Por meio de aditamentos a recorrente encaminhou o DMF do fabricante atualizado (versão 03/2018), bem como a validação dos solventes residuais do IFA.

Importa explicar que os documentos apresentados em momento posterior à publicação do indeferimento do pedido configuram aditamentos ao processo. Nesse sentido, os aditamentos se encontram definidos na RDC nº 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos desta Agência Reguladora, e na RDC nº 25/2011, que dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa:

RDC nº 204/2005

Art. 2º Para os efeitos desta Resolução, consideram-se:

I - Aditamento - toda e qualquer complementação ao processo, não exigida formalmente, que se limita ao aprimoramento do conhecimento do objeto do processo, não resultando em manifestação diversa da peticionada; [...]

RDC nº 25/2011

Art. 2º Para efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - aditamento: toda e qualquer complementação ao processo que se limita ao aprimoramento do conhecimento do objeto do processo, não resultando em manifestação diversa da anteriormente peticionada; [...]

Assim, não podem ser submetidos à Anvisa, a título de aditamentos, documentos considerados imprescindíveis para a análise do pedido e que deveriam estar instruídos na petição inicial, mas tão somente dados complementares, que esclareçam pontos específicos já comprovados anteriormente.

Deste modo, a recorrente manteve as alegações já abordadas pelas instâncias anteriores, portanto conclui-se que não foram apresentadas justificativas hábeis a afastar as não conformidades apontadas.

3. **Voto**

Pelo exposto, mantenho o Aresto recorrido pelos seus próprios fundamentos, adotando-o integralmente ao presente voto, razão pela qual **CONHEÇO** do recurso e **NEGO-LHE PROVIMENTO**.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/10/2023, às 10:05, 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 **2651366** e o código CRC **2407417C**.

Referência: Processo nº
25351.900034/2023-41

SEI nº 2651366