

VOTO Nº 064/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 002/2023, ITEM DE PAUTA 3.1.1.1

Processo Datavisa nº: 25001.003922/87

Expediente nº: 2498707/22-1

Empresa: Cazi Química Farmacêutica Industria e Comércio Ltda.

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Medicamento: Pranolal (cloridrato de propranolol)

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Indeferimento proferido principalmente por ausência de estudos comparativos com medicamento de referência, ausência de estudos de estabilidade. Dificuldades de aquisição do medicamento de referência pela Recorrente. Resolução – RDC nº 05/2014 permite apresentação posterior ao protocolo da renovação de registro de estudos de bioequivalência e estabilidade. Estudos aditados ao processo. Estudo de bioequivalência aprovado.

Voto por VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO PARCIAL ao recurso com retorno à área técnica para reanálise.

Relator: Antonio Barra Torres

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso de 2ª instância administrativa, interposto pela empresa Cazi Química Farmacêutica Industria e Comercio Ltda., referente ao indeferimento da petição de Renovação de Registro do medicamento similar Pranolal (cloridrato de propranolol, comprimido 40 e 80mg, expediente nº 0371584/14-1, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, na Sessão de Julgamento Ordinária nº 8, realizada no dia 23 de março de 2022, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 38/2022 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.494, de 23/03/2022, publicado no DOU nº 57 em 24/03/2022.
2. Em 12/05/2014, foi solicitado pedido de Renovação de Registro aqui recorrido, sob expediente nº 0371584/14-1.
3. A área técnica publicou o indeferimento da petição de Renovação de Registro por meio da Resolução - RE nº 2.146, de 06/06/2014, DOU nº 109, de 10/06/2014.
4. Em 10/06/2014 a recorrente tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento da petição, conforme ofício nº 0426375148.
5. Em 20/06/2014 a empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão, sob o

expediente nº 0500497/14-7.

6. Em 08/07/2014 foi emitido Despacho de Não-Retratação pela área técnica responsável pelo indeferimento da petição.
7. Em 12/11/2020 foi protocolado aditamento expediente nº 3979159/20-5.
8. Em 23/03/2022, na 8ª Sessão de Julgamento Ordinária, foi decidido pela Gerência-Geral de Recursos, por unanimidade, acatar a conclusão do Voto nº 38/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, que negou provimento ao recurso.
9. Em 24/03/2022, foi publicado o Aresto nº 1.494 no DOU nº 57, por meio do qual foi dada publicidade a essa decisão denegatória e enviado o ofício eletrônico nº 1380205224 - CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA contendo os motivos que ensejaram a decisão proferida, o qual foi lido pela recorrente em 26/03/2022.
10. Em 22/04/2022, a recorrente interpôs recurso administrativo em 2ª instância sob o expediente nº 2498707/22-1.

2. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

11. 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.
12. 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 da decisão em 26/03/2022, por meio do Ofício nº 1380205224 e que protocolou o presente recurso em 22/04/2022, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.
13. 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.
14. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

3. DO INDEFERIMENTO

15. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

1. Esta Gerência, após efetuar análise técnica, comunica o indeferimento da petição protocolada por essa empresa, sob nº de expediente 0371584/14-1, em 14/05/2014, que trata da Renovação de registro do medicamento do medicamento PRANOLAL (cloridrato de propranolol), relacionado ao processo nº 25001.003922/87.

2. Nesse sentido, e visando um melhor entendimento a respeito, cumpre-nos informar sobre as razões que motivaram o indeferimento do pleito, conforme se segue:

2.1. Esta renovação de registro de medicamento se refere à 3ª renovação após a publicação da RDC nº 134/2003.

2.2. A empresa não apresentou estudo de bioequivalência para demonstrar que o medicamento PRANOLAL é bioequivalente ao medicamento de referência INDERAL. Sendo apresentada a seguinte justificativa (pág. 602):

A empresa informa que o ativo cloridrato de propranolol é considerado um fármaco candidato à biosenção, conforme a INSTRUÇÃO NORMATIVA – IN nº 2, de 14 de março de 2013 – DOU 15/03/2013 – pág. 56, que determina a publicação da “Lista de fármacos candidatos à biosenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)”. Porém, devido à presença de MANITOL na composição deste medicamento, o mesmo

fica excluído do Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme disposto na RESOLUÇÃO – RDC n° 37, de 3 de agosto de 2011 – DOU 05/08/2011 – pág. 117, dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências, sendo assim a necessidade de realização do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Desta forma, a empresa encaminha no Anexo 1 o Cronograma de Estudo para a realização de Equivalência Farmacêutica, Perfil de Dissolução Comparativo e Bioequivalência Farmacêutica para o produto acima citado, juntamente com cópia de e-mails na tentativa de localizar o medicamento de referência para iniciar os estudos.

No Anexo 2, a empresa envia cópia dos contatos realizados através do SAC da empresa Astrazeneca do Brasil, fabricante do medicamento de referência INDERAL 40mg, onde foi solicitado informações e indicações de onde adquirir o medicamento de referência para a realização de Estudos de Biodisponibilidade.

Foram vários contatos, e somente em 22/04/2014 que recebemos um retorno do Fale Conosco da empresa detentora do registro do medicamento de referência, mas mesmo assim, não foi possível a aquisição imediata do medicamento INDERAL, inclusive nos solicitaram que encaminhássemos a autorização da ANVISA para a realização do teste de bioequivalência para que assim pudessem encaminhar ao seu departamento responsável.

O envio destes e-mails anexados nesta petição, demonstra a dificuldade que tivemos em adquirir este medicamento no mercado para a realização de Estudo de Biodisponibilidade, a ser apresentado no momento da Renovação de Registro de Medicamento SIMILAR.

Em 23/04/2014, recebemos retorno do Centro Reblado responsável pela realização do estudo, que também não poupou esforços para localizar o medicamento de referência, nos informou através do e-mail que havia efetuado a compra das amostras necessárias para dar início ao Estudo de Biodisponibilidade relativa/Bioequivalência do produto Pranolal.

2.3. O medicamento de referência INDERAL foi incluído na lista de medicamentos de referência em 12/11/2012.

2.4. O fármaco cloridrato de propranolol é candidato à bioisenção conforme descrito na IN n° 04/2011. No entanto, não foram apresentados os estudos solicitados pela RDC n° 37/2011.

Art. 7º A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica é aplicável a medicamentos genéricos e similares, bem como a medicamentos novos (assim considerados apenas os previstos no parágrafo único do art. 3º desta Resolução) orais de liberação imediata que contenham fármacos presentes na Instrução Normativa n° 4 de 3 de agosto de 2011 que dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, formulados com excipientes que não apresentem impacto sobre a biodisponibilidade e que apresentem rápida dissolução in vitro.

Art. 8º A requerente deverá apresentar dados comprobatórios da alta solubilidade dos fármacos descritos na Instrução Normativa n° 4 de 2011, que dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica.

(...)

Art.11. A requerente deverá apresentar dados comprobatórios da rápida dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, ou seja, no mínimo 85% do fármaco deverão dissolver-se em até 30 minutos, em todas as condições testadas, tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento de referência.

Art.12. A requerente deverá demonstrar a semelhança entre os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência sob todas as condições testadas.

2.5. A empresa não apresentou estudo de equivalência farmacêutica para comprovar que o medicamento PRANOLAL é equivalente farmacêutico ao medicamento de referência INDERAL.

2.6. A empresa não apresentou perfil de dissolução comparativo entre o medicamento PRANOLAL e o medicamento de referência INDERAL.

2.7. A empresa não apresentou estudo de estabilidade de longa duração concluído para 48 meses do produto PRANOLAL 10mg e 40mg comprimido – frasco de vidro âmbar. Os estudos apresentados se referem aos lotes 10-362 (10mg) e 10-151 (40mg) e estão

concluídos apenas para 36 meses. Somente foi apresentado estudo de estabilidade de longa duração concluído para 48 meses do produto PRANOLAL 80mg comprimido – frasco de vidro âmbar (lote 10-045).

2.8. A empresa não apresentou estudo de estabilidade de longa duração do produto PRANOLAL 10mg e 80mg comprimido – envelope kraft/polietileno.

2.9. No Relatório de Acondicionamento em Câmara de Fotoestabilidade – Amostras “PRANOLAL comprimido – propranolol 40mg”, emitido pela T & E Analítica, estudo n° 1708/2014-1, informa que houve a exposição do lote 13129 (40mg – frasco de vidro âmbar) da seguinte forma: amostra controle (embalagem secundária), embalagem primária (frasco de vidro âmbar) e amostra diretamente exposta. Na planilha do referido estudo de fotoestabilidade a empresa apresenta resultados somente das análises iniciais, amostra não exposta (controle) e “após 55 horas teste de fotoestabilidade”. Não é possível identificar se a amostra “após 55 horas teste de fotoestabilidade” se refere à amostra na embalagem primária (frasco de vidro âmbar) ou à amostra diretamente exposta.

2.10. A empresa não apresentou estudo de fotoestabilidade do produto PRANOLAL 10mg e 80mg comprimido – envelope kraft/polietileno e PRANOLAL 10mg e 80mg comprimido – frasco de vidro âmbar.

2.11. A empresa não comprovou que a metodologia utilizada no controle de qualidade do produto acabado é indicativa de estabilidade.

2.12. A empresa não apresentou laudo analítico de controle de qualidade do fármaco cloridrato de propranolol emitido pela empresa produtora do medicamento.

2.13. A empresa não apresentou texto de bula para o medicamento PRANOLAL harmonizado com a bula do medicamento de referência INDERAL.

2.14. Após a análise técnica, não foi emitida Notificação de Exigência, considerando a RDC n° 204/05: “Art. 2º Para os efeitos desta Resolução, consideram-se: V - Exigência - providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA; VI - Indeferimento de Petição - ato produzido pela autoridade competente seja pela conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório, seja pela insuficiência da documentação técnica exigida; § 2º As exigências referidas neste artigo deverão observar as seguintes diretrizes: II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber. Parágrafo único. 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.”

4. Dessa forma, comunicamos o indeferimento do pedido relativo às apresentações seguintes:

- 40 MG COM CT FR VD AMB X 50 - Número de registro: 1071500760017
- 80 MG COM CT FR VD AMB X 20 - Número de registro: 1071500760025
- 80 MG COM CT 50 ENV KRAFT POLIET X 10 (EMB HOSP) - Número de registro: 1071500760033
- 10 MG COM CT 50 ENV KRAFT POLIET X 10 (EMB HOSP) - Número de registro: 1071500760041
- 10 MG COM CT FR VD AMB X 50 - Número de registro: 1071500760051

4. DA DECISÃO DA GGREC

16. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

5. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

17. Em sua peça recursal a Recorrente esclarece que ao apresentar um estudo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo entre os produtos Pranolal (Cazi) e propranolol (EMS S/A) referente ao período de março e abril de 2009, conforme

argumentação aqui trazida, não deixou de cumprir a legislação vigente, sendo o medicamento referência estabelecido à época era o cloridrato de propranolol. A recorrente envia em anexo ao recurso as cópias das listas de medicamentos de referência datadas de 02/07/2007, 03/10/2008 e 13/01/2009, onde consta o cloridrato de propranolol como medicamento de referência e da lista de 2010 onde foi estabelecido o Inderal como Medicamento de Referência.

18. Desta forma, em hipótese alguma a Recorrente admite a ausência dos estudos acima citados em decorrência da existência de um estudo anexado ao processo, independente do período em que tenha sido realizado.
19. Outro ponto a ser levado em consideração, é o fato quanto um estudo de bioequivalência a ser realizado requer novos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo. Portanto, a Recorrente mediante a realização de novo estudo de bioequivalência, esclareceu a época, através da petição de Recurso Administrativo que tal documentação seria apresentada em forma de Aditamento, de acordo com o cronograma estabelecido e apresentado pelo Centro Reblado T&E Analítica para a realização do estudo proposto, e assim foi realizado, através da petição 1416 - SIMILAR - Aditamento protocolizada em 16/07/2014 sob o expediente n° 0573738/14-9 (17/07/2014) onde foram apresentados os referidos estudos aqui mencionados - Doc.3 do recurso.
20. Os mesmos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução Comparativo também foram encaminhados na petição 1416 - SIMILAR - Aditamento, protocolizada em 12/09/2014 sob o expediente n° 0762363/14-1 (15/09/2014) constando no processo na página 198 - Doc.4 do recurso.
21. A Resolução - RE n° 1.170, de 19 de abril de 2006 determina a publicação do GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS, estabelece a obrigatoriedade da realização dos estudos de estudo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo para a realização do estudo de bioequivalência, conforme segue abaixo. Sendo assim, a Recorrente enfatiza a necessidade do envio destes novos estudos em complementação ao processo, por este motivo realizado e encaminhado em forma de Aditamento.
22. Quanto ao questionamento referente ao lapso temporal, a Recorrente esclarece que as amostras para a realização do estudo de bioequivalência, estudo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, ocorreram imprevistos que independeram a sua vontade. Ao longo de uns alguns meses que antecederam a Renovação de registro as amostras necessárias do medicamento referência para a realização dos referidos estudos não estavam disponíveis no mercado, conforme já demonstrados pelos e-mails anexados anteriormente, conforme cópia em anexo - Doc.5 do recurso.
23. A dificuldade em localizar e adquirir tais amostras tanto pela Recorrente como pelo Centro Reblado foram incessantes por meses, em várias tentativas frustradas, onde não foram possíveis a localização e aquisição das amostras do medicamento referência no mercado, mas devido a persistência nesta busca as amostras foram adquiridas e os estudos realizados e encaminhados a esta Agência, fazendo parte do processo.
24. A Recorrente recorda para esclarecimento deste item, que havia um cronograma estabelecido pelo Centro Reblado para prazo de entrega deste estudo d'e bioequivalência, e que há de se considerar possíveis imprevistos e o tempo necessário para a compilação dos dados e emissão e preparação da documentação completa para o protocolo junto a esta i. Agência.
25. Verifica-se que o lapso temporal questionado aqui relatado, fica claro que o estudo apresentado ainda em fase de recurso foi aprovado por esta d. autarquia, não havendo qualquer razão justificável pela manutenção do Indeferimento do medicamento uma vez que, todos os requisitos necessários foram apresentados e aprovados.
26. Novamente é mencionado neste parecer questão temporal dos estudos apresentados,

sendo este fato de acordo com o cronograma estabelecido inicialmente, e encaminhado ao processo em oportunidades distintas, sendo encaminhada na petição de 1416 - SIMILAR - Aditamento protocolizada em 16/07/2014 sob o expediente n° 0573738/14-9 (17/07/2014) - Doc.3 do recurso, e posteriormente na petição 1041 - SIMILAR - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção protocolizada em 12/09/2014 sob o expedientes n° 0765714/14-5 (16/09/2014) — Doc.6 do recurso.

27. Portanto, não obstante, esta d. autarquia deixa claro neste voto, que a estudo de perfil de dissolução não foi objeto de análise pela área técnica competente e/ou por esta Gerência.
28. O procedimento adotado por essa d. autarquia na análise do presente recurso, fere alguns princípios constitucionais, colocando em risco a imparcialidade do julgamento e das análises dos processos protocolados.
29. No que tange a documentação apresentada no momento do requerimento da RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR, o entendimento desta i. Agência exposto neste voto, não deixa qualquer dúvida sobre seu posicionamento ao afirmar que a empresa não protocolou a referida petição com toda a documentação exigida, que não ocorreu.
30. Na petição foi apresentado um cronograma para Cumprimento, e que foi cumprido integralmente pela Recorrência, ficando assim infundada esta afirmativa.
31. Todavia, a Recorrente mais uma vez, traz ao conhecimento desta i. Agência. Que, ao longo do processo sempre compartilhou junto a esta d. autarquia das dificuldades na aquisição do medicamento referência, inclusive pedindo ajuda para aquisição o mais rápido possível para o início dos estudos, e mesmo assim os estudos propostos foram realizados e apresentados.
32. O procedimento adotado por esta d. autarquia beneficia somente o medicamento de referência, que ao dificultar a aquisição do seu medicamento força o indeferimento dos seus concorrentes diminuindo dessa forma a oferta de produtos.
33. A Recorrente entende que ao apresentar o cronograma na petição de Renovação de Registro e informada também no Recurso Administrativo, os prazos de encaminhamento dos estudos a serem realizados para atender a Legislação seriam posteriores a 20/06/2014, quando todos os esclarecimentos foram apresentados.
34. Portanto, não se pode alegar e acusar a Recorrente de não cumprimento ou de instrução incorreta neste processo pelo lapso temporal, onde na verdade não houve, por se tratar de cronograma anteriormente apresentado.
35. Foi informado e comprovado a esta i. Agência que os estudos de estabilidade questionados acima tiveram seus estudos concluídos, e que os mesmos foram encaminhados por HMP - Histórico de Mudança do Produto — Lotes 10-362 (10 mg) e 10-151 (40 mg) juntamente com o estudo de fotoestabilidade (Lote:13-129).
36. Considerando o exposto no Item 2.4.10 - Alegações adicionais apresentadas por meio de aditamento 3979159/10-5, onde não houve o aceite dos esclarecimentos encaminhados, devido ao fato destes estudos de estabilidade terem sido encaminhados na petição de Renovação de Registro, e por não se tratar de uma petição de Pós-registro, foi alegado que não poderia ter sido encaminhado em petição de HMP.
37. Havendo a alegação por parte desta i. Agência, que a Recorrente protocolou pedida de renovação de registro sem a correta instrução da petição, conforme requisitos legais vigentes à época, o que enseja o indeferimento da petição, de acordo com o parágrafo único do art. 2º. da RDC 204/2005, e dessa forma, não se vislumbra a reverso deste item de indeferimento.
38. Sendo assim, a Recorrente encaminha aqui anexado (Doc. 7 do recurso), o protocolo de aditamento à petição de Renovação de Registro de 2014, protocolizado em 22/04/2022, com os mesmos estudos anteriormente apresentados em HMP, com o objetivo em formalizar a envio dos mesmos estudos realizados, finalizados que já fazem parte do

processo.

39. Juntamente a esta documentação, seguem cópia dos estudos de estabilidade anteriormente apresentado em HMP de 2014 e 2015 referente ao a estudo de estabilidade de longa duração completo do Lote 10-151 (40 mg – Doc. 8 do recurso), e o estudo de estabilidade de longa duração completo referente ao lote 10-362 (10 mg – Doc. 9 do recurso), ambas contemplando 48 meses, conforme cópias anexadas em o intuito de ressaltar que os devidos estudos já constam no processo do referido produto.
40. Neste caso, realmente salta aos olhos a preciosismo à forma desta Agência Reguladora na apreciação deste peticionamento e tomada de decisões, estas que são completamente dissociadas da realidade e finalidade da Administração Pública.
41. Em relação ao estudo de fotoestabilidade e estabilidade, a Recorrente informa que, devido ao fato de não ter tido a oportunidade de licitações vencidas com as apresentações de envelope kraft/polietileno cx com 500 comprimidos efetuadas neste período, não houve a possibilidade da realização dos referidos estudos, e isso é comprovado através de declaração anexada a petição de Renovação de Registro de 2014, onde é declarado o motivo, sendo interesse na renovação das apresentações não produzidas – Doc. 10 do recurso.
42. Em relação à ausência de identificação da embalagem do produto de 40 mg frasco de vidro âmbar na planilha de estudo de estabilidade, o item foi considerado como aceito, em vista dos esclarecimentos e correção apresentada e verifica-se a retratação deste item de indeferimento.
43. Conforme verificado por esta Agência, o estudo de fotoestabilidade para a concentração de 10 mg foi encaminhado na petição de Renovação de registro em 2009 (Lote 09-037). Quanto ao estudo de fotoestabilidade para a concentração de 80 mg, a Recorrente informa que este estudo foi encaminhado em 20/06/2014 através da petição de Aditamento conforme segue (Doc.11 do recurso).
44. Portanto, não se pode alegar e acusar a Recorrente de não cumprimento ou de instrução incorreta neste processo, pois o estudo de fotoestabilidade foi realizado, concluído e anexado ao processo, conforme protocolo aqui anexado.
45. Desta forma, a Recorrente solicita a reconsideração deste item por parte desta Agência.
46. Em relação à metodologia de controle de qualidade, a Recorrente informa que utilizava a técnica de Espectrofotometria no ultravioleta para determinação do teor de cloridrato de propranolol no produto acabado, conforme a metodologia da Farmacopeia Brasileira.
47. Em 2017, a técnica analítica foi substituída por Cromatografia Líquida, também conforme a Farmacopéia Brasileira 5ª Edição e atualmente a 6ª edição da referida Farmacopeia mantém a mesma metodologia.
48. No entanto, os Estudos de Estabilidade estão sendo realizados por HPLC desde 2010, conforme os estudos conduzidos nos lotes citados abaixo, que foram encaminhados a esta Agência na petição de Renovação de Registro em 2014, conforme segue abaixo:
 - Pranolal 10 mg - Lote 10-362
 - Pranolal 40 mg - Late 10-151
 - Pranolal 80 mg —Lote 10-045
49. Em relação à ausência de laudo analítico de controle de qualidade do fármaco emitido pela empresa produtora do medicamento, a Recorrente alega que o item foi considerado aceito, pelo fato de que no recurso foram apresentados laudos de controle de qualidade físico-químico (datado de. 17/04/2012) e microbiológica (datado 17/04/2012), conforme justificado acima.
50. Em relação ao texto de bula, a Recorrente alega que levando em consideração a motivação do não aceite do protocolo da petição apresentada em 14/11/2014 sob o

assunto 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - (Doc 12 do recurso), onde esta Agência alega que a empresa deveria ter se preparado em momento anterior ao protocolo da Renovação que ocorreu em 12/05/2014, a Recorrente ressalta e reforça que anteriormente a esta data não havia bula do Medicamento Referência INDERAL disponibilizada, conforme alegação anterior.

51. Portanto, segue abaixo a planilha disponibilizada no Histórico de Alteração da Bula do Medicamento Referência INDERAL, onde se pode verificar que a data a qual foi disponibilizada inicialmente a bula no bulário eletrônico foi datada em 30/06/2014 (Doc. 13 do recurso), portanto, data posterior a data do protocolo de Renovação de registro deste produto em 12/05/2014.
52. Sendo que, em 14/11/2014, a Recorrente protocolou a atualização da bula conforme o Medicamento Referência disponível no Bulário, demonstrando que em curto período de tempo houve a devida adequação do modelo de bula conforme questionado no item 2.13.
53. Destaca que a documentação faz parte do processo havendo em nenhum momento a considerar que houve por parte da empresa o não atendimento a legislação vigente, pois a documentação foi elaborada e protocolizada.
54. Sendo assim, a Recorrente informa que encaminhou novamente a documentação já apresentada anteriormente, na forma de Aditamento conforme protocolo anexado no Doc. 7 do recurso, levando em consideração as definições dos itens 1 e 7 do art. 2º da RDC 204/2005.
55. A Recorrente enfatiza que partindo do princípio, que a documentação uma vez já existente ao processo, a mesma deveria ser considerada integralmente por fazer parte integrante do processo, pois não considerando que se trata de insuficiência de documentação técnica exigida.
56. Quanto à não aplicação da Resolução - RDC nº 05/2014, referente aos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo, os mesmos foram encaminhados à está i. Agência, também fazendo parte integrante do processo do referido produto, evidenciando que na petição de Renovação de Registro foi encaminhado e informado a existência do cronograma para cumprimento, onde estes estudos foram protocolizados, onde houve o cumprimento integral pela Recorrente do seu envio, ficando assim infundada esta afirmativa.
57. Vale ressaltar que qualquer documento técnico indispensável à complementação do processo tem o devido apoio legal, vez que a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, em nenhum momento proíbe a entrega de documentos o posterior de qualquer pedido submetido a essa i. Autarquia.
58. A Recorrente traz esta justificativa com o objetivo de demonstrar a luz da análise deste indeferimento por esta i. Agência em seu caminho regulatório, a importância do produto em questão a temporalidade para deliberação de respostas pela Anvisa, e mostrar que a empresa sempre cumpriu o solicitado pela legislação.
59. A Recorrente ainda traz extensa alegação quanto ao uso do formalismo excessivo, dos princípios da razoabilidade e proporcionalidade, do direito à saúde e da importância do medicamento para saúde da população.

6. ANÁLISE

60. Para um melhor entendimento do caso em análise, segue a sequência cronológica de acontecimentos relacionados ao processo:
 - 12/11/2012 – inclusão do medicamento Inderal na lista de medicamentos de referência;
 - 23/04/2014 – empresa adquiriu amostras do medicamento Inderal para realização dos estudos;

- 12/05/2014 - pedido de Renovação de Registro aqui recorrido;
- 10/06/2014 – publicação do indeferimento da petição de Renovação de Registro;
- 20/06/2014 – interposição de recurso administrativo;
- 08/07/2014 - Despacho de Não-Retratação pela área técnica;
- 12/11/2020 – protocolo de aditamento expediente nº 3979159/20-5;
- 23/03/2022 - GGREC negou provimento ao recurso;
- 22/04/2022 – protocolo de recurso administrativo em 2ª instância.

61. Ainda, cabe apontar, de forma resumida, os motivos que levaram ao indeferimento da petição:

- Ausência de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência com o medicamento de referência;
- Ausência de estudo de equivalência farmacêutica com o medicamento de referência;
- Ausência de perfil de dissolução comparativo com o medicamento de referência;
- Ausência de estudos de estabilidade de longa duração concluído (48 meses) para as concentrações de 10 mg e 40 mg em frasco de vidro âmbar;
- Ausência de estudos de estabilidade para apresentações embaladas em envelope kraft/polietileno;
- Estudos de fotoestabilidade com inconsistências para 40 mg;
- Ausência de estudos de fotoestabilidade para 10 e 80 mg;
- Ausência de comprovação de que a metodologia utilizada no controle de qualidade do produto acabado é indicativa de estabilidade;
- Ausência de laudo analítico de controle de qualidade do fármaco cloridrato de propranolol emitido pela empresa produtora do medicamento;
- Não apresentação de texto de bula harmonizado com a bula do medicamento de referência.

62. A GGREC, em seu Voto nº 038/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, admitiu a reversão dos itens de indeferimento relacionados a estudos de estabilidade e fotoestabilidade das apresentações acondicionadas em papel kraft/polietileno, inconsistências do estudo de fotoestabilidade da apresentação de 40 mg e laudo de controle de qualidade do fármaco.

63. Portanto, trataremos aqui dos itens não revertidos pela GGREC.

64. Em relação aos estudos de Bioequivalência, segundo Relatório de Inspeção nº 023/2014, emitido pela Coordenação de Equivalência Terapêutica da Gerência Geral de Medicamentos, a etapa clínica do estudo de bioequivalência teve início em 01/07/2014, portanto, em data posterior ao protocolo da renovação de registro. Conforme alegação trazida pela Recorrente em aditamento ao recurso (expediente 3979159/20-5), verificou-se que o estudo de Bioequivalência foi protocolado junto à Anvisa em 12/09/2014 (expediente 0765714/14-5) e aprovado em 13/07/2015, conforme Parecer 150/2015 da área técnica. Portanto, o estudo foi apresentado 4 meses após o protocolo da renovação de registro sendo aprovado posteriormente.

65. Segundo a Resolução – RDC nº 05/2014:

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.

66. Portanto, a petição em questão é uma renovação de registro, conforme requisito estabelecido no Art. 1º e a documentação em questão é um estudo de bioequivalência, onde a empresa apresentou justificou sua ausência na petição inicial, o que está de acordo com o Art. 2º. A empresa e o Laboratório Reblado informaram em várias ocasiões que estava tendo dificuldades em adquirir as amostras de medicamento de referência para a realização do estudo de bioequivalência.
67. Destaca-se que o estudo de bioequivalência realizado entre o medicamento objeto da renovação de registro aqui recorrida e o medicamento de referência Inderal, encontra-se aprovado.
68. O mesmo entendimento deve ser aplicado aos itens de indeferimento referentes a estabilidade, o que engloba fotoestabilidade e metodologias analíticas utilizadas nos estudos. Destaca-se que os estudos em questão se encontram aditados ao processo desde 2014.
69. Em relação aos Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, apesar de não serem estudos passíveis de apresentação posterior ao protocolo da renovação de registro pela Resolução – RDC nº 05/2014, são estudos que dependem de análise do medicamento de referência, que a empresa apresentou dificuldades em aquisição de amostras, inclusive antes do protocolo da renovação de registro.
70. Não é razoável, portanto, manter o indeferimento dos itens citados, uma vez que a disponibilização de medicamento de referência no mercado independe de vontade da recorrente. Destaca-se que os estudos aqui debatidos estão concluídos e foram aditados ao processo.
71. Em relação ao texto de bula, encontra-se aditadas ao processo petições de inclusão e alteração de texto de bula datadas de 2014, 2015, 2016 e 2020, podendo o modelo de bula, atualmente, estar em conformidade com a legislação vigente, devendo ser objeto de análise.

7. CONCLUSÃO DO RELATOR

72. Diante do exposto, VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO PARCIAL ao recurso administrativo de segunda instância em apreciação, com retorno da petição à área técnica para reanálise, considerando-se a documentação presente no processo e exarando-se exigência, caso necessário.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 01/03/2023, às 20:58, 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 **2273641** e o código CRC **D0945351**.

