

**VOTO Nº 66/2023/SEI/DIRE4/ANVISA****ROP 4/2023****ITEM 3.4.1.1**

Diretor Relator: Rômison Rodrigues Mota
Recorrente: Belfar Ltda.
CNPJ: 58.430.828/0001-60
Processo Datavisa: 25351.580193/2010-00
Expediente: 5096667/22-7
Área de origem: CRES1/GGREC

Analisa o recurso interposto pela empresa Belfar Ltda., CNPJ: 58.430.828/0001-60, em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC, que negou provimento ao recurso que solicitava a reconsideração do indeferimento da petição de registro do medicamento genérico maleato de dexclorfeniramina.

1. Relatório

Trata-se de avaliação do recurso interposto pela empresa Belfar Ltda. em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC, que negou provimento ao recurso que solicitava a reconsideração do indeferimento da petição de registro do medicamento genérico maleato de dexclorfeniramina.

Em 9/9/2010, a recorrente protocolou petição de registro de medicamento genérico Maleato de Dexclorfeniramina (0,4mg/ml e 2,8 mg/ml, solução oral) sob o expediente nº 765353/10-1.

A recorrente protocolou aditamento sob o expediente nº 0738705/15-9, em 18/8/2015.

Foi exarada uma notificação de exigência sob o expediente nº 0142410/15-6, em 23/2/2015, para a qual a recorrente protocolou o respectivo cumprimento sob o expediente nº 0463174/15-9, em 25/5/2015, após deferimento do pedido de prorrogação do prazo (expediente nº 01424410/15-6), conforme ofício eletrônico nº 0266777151.

Em 5/10/2015, foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 190, a Resolução Específica (RE) nº 2.812, de 2/10/2015, por meio da qual a referida petição de registro foi indeferida. Nessa data de publicação foi enviado o ofício eletrônico nº 0491778152, comunicando a recorrente acerca dos motivos de indeferimento, que o leu no mesmo dia.

A recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de indeferimento em 15/10/2015, por meio do expediente nº 922779/15-2.

A área técnica emitiu despacho de não retratação em 29/5/2015, não retratando a decisão de indeferimento.

Em 23/11/2022, na 32ª SJO foi decidido, por unanimidade, conhecer e negar provimento ao recurso administrativo interposto sob o expediente nº 922779/15-2, nos termos do Voto nº 193/2022-

CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Deu-se publicidade à essa decisão com a publicação do Aresto nº 1.536 no DOU nº 221, de 24/11/2022.

Em 25/11/2022, a Coordenação Processante (CPROC/GGREC) enviou para recorrente o ofício eletrônico nº 4981517222, contendo os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso, o qual foi acessado em 28/11/2022.

Em 26/12/2022, sob o expediente nº 5096667/22-7, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo interposto em 1ª instância.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 51/2023/GGREC/GADIP/ANVISA.

O recurso foi sorteado para relatoria desta Quarta Diretoria em 16/02/2023.

2. **Análise**

2.1. **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, como pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente foi comunicada da decisão em 28/11/2022, por meio do ofício nº 4981517222, e que protocolou o recurso, expediente 5096667/22-7, em 26/12/2022, conclui-se que o recurso é TEMPESTIVO.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual o recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

2.2. **Dos motivos da decisão em 1ª instância**

A solicitação de registro de medicamento genérico maleato de dexclorfeniramina foi indeferida em razão da verificação das seguintes não conformidades:

- a) Os estudos de estabilidade apresentados no processo de registro estão em desacordo com o preconizado pela RE nº 01/2005, item 2, subitem 2.9, pois não apresentam o monitoramento de produtos de degradação.
- b) O estudo de fotoestabilidade apresentado não contempla a avaliação dos produtos de degradação, contrariando o disposto pela RE nº 01/2005, item 2, subitem 2.4.
- c) O método empregado para a determinação de teor não foi desafiado frente aos possíveis produtos de degradação/impurezas, conforme estabelece a RE nº 899/2003, item 2.1.2.
- d) A recorrente não cumpriu todos os itens da exigência exarada, descumprindo o art. 11 da RDC nº 204/2005:

- Não apresentou as informações sobre o ensaio de pureza enantiomérica.

- Não foram apresentados os dados brutos (cromatogramas) dos ensaios de substâncias relacionadas do estudo de estabilidade de longa duração, sendo apresentados somente os dados consolidados.

2.3. **Das alegações da concorrente**

Inicialmente, reclamou do elevado lapso temporal, no qual o processo permaneceu aguardando análise e que nesse intervalo apresentou aditamento que entende conter informações relevantes sobre o caso ora analisado.

Quanto ao mérito técnico, é possível dividi-lo em duas partes.

2.3.1. Monitoramento dos produtos de degradação nos estudos de estabilidade

A Recorrente reconhece que a quantificação de produtos de degradação já era exigida desde a Resolução-RE nº 01/2005, mas também era de entendimento comum que os produtos de degradação eram quantificados quando já existiam substâncias e/ou métodos conhecidos para a quantificação dos mesmos, como é o caso do dissulfeto de captopril no captopril.

Porém, alega que a mesma norma também deixa claro que a ausência de determinado item deve ter justificativa técnica, o que foi efetivamente feito pela empresa nestes autos.

Assevera que somente em 2013, com a publicação da Resolução-RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013, é que foram estabelecidas as regras e critérios para produtos de degradação.

Reitera que a resposta à notificação de exigência foi realizada baseada nos conhecimentos e legislações vigente na época na qual o pleito foi submetido nesta Agência, tendo em vista que em nenhum trecho da Resolução-RE nº 01/2005 existia definição do que é “perfil de degradação”, termo que só é esclarecido na Resolução-RDC nº 58/2013, publicada posteriormente a data de solicitação do registro sanitário em comento.

Assevera que artigo 3º, item VII, da RDC nº 58/2013 contraria a justificativa do motivo do indeferimento do pedido de registro sanitário, que não seria possível comprovar através da pureza de pico que o método interno de quantificação de teor seria apropriado.

2.3.2. Não cumprimento de exigências exaradas, em desacordo com o art. 11 da RDC nº 204/2005.

A empresa alega que não deixou de cumprir com itens da notificação de exigência, uma vez que, na época da submissão do registro sanitário, a monografia da USP então vigente não preconizava o ensaio de pureza enantiomérica, de maneira que não se exigia o *Drug Master File* – DMF, justificando-se a ausência no ensaio.

Entretanto, a empresa apresentou aditamento ao processo, com declaração do fabricante que comprova que os dados são confidenciais, mas poderiam ser encaminhados diretamente à ANVISA, se de fato fossem imprescindíveis.

Além disso, a Recorrente destaca que foi aguardada posição da Anvisa sobre este item, o qual foi feito apenas cinco anos após a solicitação do registro. Assim, a empresa não admite que um processo permaneça anos sem análise e deliberação e, posteriormente, solicite fatores baseados em normas que não estavam vigentes à época, pois há ofensa perigosa aos princípios da segurança jurídica, contraditório, ampla defesa, proporcionalidade, razoabilidade e eficiência.

2.4. Da análise do mérito

2.4.1. Da avaliação de produtos de degradação durante os estudos de estabilidade.

Conforme reconhecido pela própria recorrente, a RE nº 1/2005, por meio da qual foi publicado o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, já determinava em seu item 2.9 a **necessidade de apresentação da quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente nos estudos de estabilidade**, a saber:

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.

Portanto, não há que se dizer que o indeferimento decorreu da aplicação de norma publicada posteriormente ao protocolo do pedido inicial, no caso, a RDC nº 58/2013. Inclusive, tal fato foi

esclarecido à empresa por meio do Ofício nº 0491778152, no qual foram apresentados os motivos do indeferimento da referida petição de registro:

Os estudos de estabilidade apresentados no processo de registro estão **em desacordo com o preconizado pela RE nº 01/2005, item 2, subitem 2.9**, pois não apresentam o monitoramento de produtos de degradação. Primeiramente, cabe esclarecer que a exigência nº 0142410/15-6 fez referência à RE nº 01/2005 - Guia para a realização de estudos de estabilidade, vigente à data do protocolo do pedido de registro, e **não à RDC nº 58/2013**, conforme alegação da empresa. (grifo nosso)

Assim, resta claro que a avaliação de produtos de degradação durante os estudos de estabilidade já era um requisito necessário desde a publicação da RE nº 01/2005, não podendo tal exigência ser caracterizada como improcedente ou desarrazoada.

Complementarmente, a RDC nº 16/2007, a qual regulamentava o registro de medicamentos genéricos, previa que os estudos de estabilidade apresentados deveriam estar em consonância com a RE nº 01/2005.

Adicionalmente, a recorrente **não apresentou elementos capazes de refutar a alegação de que o método empregado para a determinação de teor não foi desafiado frente aos possíveis produtos de degradação/impurezas**, conforme estabelecido na RE nº 899/2003, item 2.1.2.

2.4.2. Não cumprimento de exigências exaradas, em desacordo com o art. 11 da RDC nº 204/2005.

A recorrente não atendeu aos dois itens supracitados da notificação de exigência (6.2 e 6.4). Assim, descumpriu o previsto no art. 11 da RDC nº 204/2005, a qual regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa:

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

Quanto ao ensaio de pureza enantiomérica, o *Drug Master File* (DMF) apresentado não contemplava o referido ensaio, que constava na monografia da USP vigente.

A empresa alega que não poderia ter realizado tal ensaio, pois a monografia da USP só passou a exigí-lo em 2014, momento posterior ao protocolo do registro. No entanto, ainda que a monografia da USP vigente à época do protocolo não contemplasse a realização do ensaio de pureza enantiomérica, o item 12.2.5 da RDC nº 16/2007 previa a apresentação de dados sobre os teores dos estereoisômeros, cuja proporção de estereoisômeros pudesse comprometer a eficácia e a segurança do medicamento, no caso de fármacos que apresentem quiralidade:

12.2.5. No caso de fármacos que apresentam quiralidade, dados sobre os teores dos estereoisômeros, cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento;

Assim, a avaliação da proporção de estereoisômeros (pureza enantiomérica) já era prevista na própria RDC, independentemente das monografias farmacopeicas vigentes naquele momento. Portanto, a alegação da empresa não se justifica.

Repisa-se a importância de tal ensaio para a avaliação da qualidade, eficácia e segurança de um medicamento. Inclusive, o teste de pureza enantiomérica é importante para diferenciar a dexclorfeniramina da clorfeniramina (mistura racêmica).

No que se refere a exigência para apresentação dos dados brutos (cromatogramas) dos ensaios de substâncias relacionadas do estudo de estabilidade de longa duração, a recorrente **não apresentou qualquer justificativa ou alegação para contestar tal motivação do indeferimento**.

Por fim, ainda que o referido aditamento pudesse ser aceito e analisado pela área técnica, as informações presentes nele são restritas ao DMF do fármaco, de modo que não seria capaz de suprir as deficiências observadas quanto a avaliação dos produtos de degradação no medicamento, tampouco a não apresentação dos dados brutos (cromatogramas).

Dessa forma, o inconformismo da Recorrente não merece ser acolhido, em virtude de não ter trazido nenhum elemento apto a infirmar as conclusões externadas nas decisões da Gerência-Geral de Recursos.

3. **Voto**

Considerando o exposto, voto por **CONHECER E NEGAR PROVIMENTO** ao recurso de expediente nº 5096667/22-7.

É o entendimento que submeto à apreciação e posterior deliberação da Diretoria Colegiada.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 29/03/2023, às 15:13, 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 **2317566** e o código CRC **ACA8623C**.