

VOTO Nº 73/2023/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº: 25351.222418/2008-82
Expediente nº: 2656715/22-9
Recorrente: INFAN Indústria Química Farmacêutica Nacional S.A.
CNPJ nº: 08.939.548/0001-03

Analisa recurso administrativo interposto pela empresa INFAN Indústria Química Farmacêutica Nacional S.A. (expediente nº 2656715/22-9), em face de decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos – GGREC, na 9ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 16 de março de 2022, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 44/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Presentes os pressupostos de admissibilidade, Voto por CONHECER do recurso e, no mérito, por NEGAR PROVIMENTO, vez que, quando da solicitação de renovação de registro do medicamento fitoterápico BOLDINE, em 31/7/2013 sob o expediente nº 0625732/13-1, a empresa utilizou marcador no controle de qualidade diferente do estabelecido na LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO estabelecido pela IN nº 5/2008, vigente à época.

Área responsável: GG MED

Relator: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Trata-se de recurso administrativo interposto sob o expediente nº 2656715/22-9 pela empresa INFAN INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S.A, em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 9ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 30/3/2022, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº 0291116/14-7 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição descrita no Voto nº 44/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 31/7/2013, a empresa INFAN protocolou petição de renovação de registro do medicamento fitoterápico BOLDINE sob o expediente no 0625732/13-1.

Em 7/4/2014, foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 66, a Resolução Específica (RE) nº 1.272, de 4/4/2014, por meio da qual a referida petição foi indeferida. Nessa mesma data de publicação, a área técnica enviou à empresa o ofício nº 0210865148, contendo os motivos de indeferimento, a saber:

- Utilização de marcador no controle de qualidade diferente do estabelecido na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, quando o registro tiver sido solicitado por meio do registro simplificado;
- Utilização de Boldina como marcador enquanto, que o previsto pela IN nº 05/2008 era alcaloides totais expressos em Boldina; e
- Não apresentação de CBPF válido.

Em 15/4/2014, o recurso administrativo de primeira instância foi interposto pela empresa sob o expediente nº 0291116/14-7.

Em 14/5/2014, a Gerência de Tecnologia Farmacêutica emitiu o DESPACHO DE NÃO RETRATAÇÃO, tendo concluído que a documentação peticionada no recurso não esclareceu nem agregou informação aos itens de indeferimento, mantendo assim, a decisão do indeferimento.

Em 16/3/2022, na 9ª SJO, foi decidido, por unanimidade, acatar a conclusão do Voto nº 44/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA que negou provimento ao recurso. Pontua-se que o item relativo à ausência do Certificado de Boas Práticas de Fabricação foi

considerado superado, tendo sido retratado pela GGREC pois a empresa possui CBPF válido até 01/2024. Os demais itens foram mantidos.

Em 1º/4/2022, foi publicado o Aresto nº 1.495 no DOU nº 63, por meio do qual foi dada publicidade a essa decisão denegatória, e enviado o ofício eletrônico nº 1484755228 - CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA contendo os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso, o qual foi lido pela recorrente em 4/4/2022.

Em 2/5/2022, a recorrente interpôs recurso administrativo em 2ª instância sob o expediente nº 2656715/22-9.

Em 24/08/2022, a GGREC emitiu o DESPACHO Nº 178/2022/GGREC/GADIP/ANVISA pela NÃO RETRATAÇÃO da decisão proferida pela GGREC por meio do Voto nº 44/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, na 9ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 30/3/2022.

Distribuída a relatoria por sorteio, passa-se à análise.

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 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 tomou conhecimento da decisão em 4/4/2022, por meio do Ofício nº 1484755228 - CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA, e que protocolou o presente recurso em 2/5/2022, conclui-se que o recurso em tela 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 Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o esaurimento 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 presente recurso administrativo merece ser **CONHECIDO**, procedendo-se à análise do mérito.

2.2. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Preliminarmente, a recorrente defendeu a tempestividade e o efeito suspensivo do recurso administrativo interposto, transcrevendo os dispositivos normativos que versam sobre as matérias.

Em seguida, pontuou sobre os motivos que levaram ao indeferimento da petição de renovação de registro do medicamento fitoterápico BOLDINE e acerca do Voto nº 44/2022/CRES1, destacando que nesta decisão restou superado o item de indeferimento que versava sobre a ausência de certificado de Boas Práticas de Fabricação – CBPF, uma vez que a recorrente possui CBPF válido até 01/2024.

No tocante aos demais itens de indeferimento, a recorrente alegou que o registro do medicamento ocorreu em 4/4/2008, por meio do expediente nº 281890/08-6, e a legislação utilizada como embasamento para conclusão do Voto nº 44/2022, a Instrução Normativa nº 5/2008, foi publicada no DOU em 12/12/2008, concluindo que: “Das informações acima, depreende-se que a Primeira Coordenação de Recursos utilizou norma editada posteriormente não apenas ao protocolo do pleito, mas também a concessão do respectivo registro.”

A recorrente defendeu o afastamento da aplicação do art. 1º, § 3º da IN nº 5/2008, porque esse dispositivo “se restringia aos casos em que houvesse a necessidade de novo desenvolvimento de produto e/ou metodologia analítica e/ou nova validação e/ou novo estudo de estabilidade” e a recorrente, “por outro lado, submeteu a documentação tal qual aprovada em seu registro inicial, visto ter entendido que não era o caso de providenciar qualquer adequação.”

Também ratificou a informação apresentada no recurso em 1ª instância sobre a escolha de utilizar o marcador “boldina”, atendendo, portanto, aos parâmetros de validação, e que “validou o extrato seco e o produto Boldine utilizando as mesmas condições cromatográficas da Farmacopeia Europeia 7ª Ed, doseando os alcaloides totais expresso em Boldina, conforme os parâmetros avaliados de precisão e precisão intermediária.”

Por fim, protestou contra a ausência de emissão de exigência técnica para eventual apresentação de documentação complementar, uma vez que teria apresentado todos os documentos comprobatórios necessários à manutenção do registro do produto. Nesse

sentido, transcreveu os arts. 29 e 39 da Lei nº 9.784/99 para defender a obrigatoriedade de emissão de notificação por parte desta Agência Reguladora.

2.3. DO MÉRITO

Feita a síntese das alegações da recorrente, adentra-se propriamente na matéria objeto do recurso.

O medicamento fitoterápico BOLDINE trata-se de cápsula gelatinosa dura contendo extrato seco de *Peumus boldus* indicado como colagogo, colerético, para dispepsias funcionais e distúrbios gastrointestinais espásticos. O medicamento em questão foi registrado em 2008 e teve a sua primeira renovação, objeto deste recurso, protocolizada em julho de 2013 e indeferida em abril de 2014. A segunda renovação de registro foi peticionada pela empresa sob expediente 0239995/18-4 em 26/03/2018 e revalidada automaticamente, estando o produto com registro provisoriamente prorrogado até novembro de 2028.

A renovação do registro do produto foi indeferida face à reprovação do controle de qualidade conforme razões extraídas do Ofício de indeferimento nº 0210865148, nos seguintes termos:

Com base na OS Nº 05-2013/GGMED/ANVISA, a empresa incorreu no seguinte item:

- Utilização de marcador no controle de qualidade diferente do estabelecido na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, quando o registro tiver sido solicitado por meio do registro simplificado.*
- A empresa utiliza a Boldina como marcador enquanto, que o previsto pela IN nº 05/2008 é alcaloides totais expressos em Boldina.*
- A empresa não possui CBPF válido.*

Em sede de primeira instância, a empresa informou que escolheu o marcador Boldina por entender que esse marcador tinha precisão, exatidão, especificidade, seletividade, limite de quantificação com precisão, para avaliação nas validações de processo, limpeza e validação analítica. No entanto, a fim de comprovar que já realizava a quantificação dos alcaloides enviou as especificações dos laudos e metodologia de controle de qualidade corrigidos, contendo a quantidade de alcaloides totais expressos em boldina. Além disso, argumentou que validou o extrato seco e o produto Boldine utilizando as mesmas condições cromatográficas da Farmacopeia Europeia, 7ª Edição, mas, melhorando a extração, doseando os alcaloides totais expresso em Boldina, conforme os parâmetros avaliados de precisão e precisão intermediária, tendo apresentado a documentação correspondente.

A GGREC, após a análise da documentação, concluiu quanto à insuficiência da mesma para reversão do indeferimento, tendo apresentado os motivos da decisão no Voto nº 44/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Com relação à regulamentação infringida, a GGREC confirmou o não atendimento pela empresa à IN nº 5/2008, a qual determinou a publicação da "LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO". Apontou, ainda, que, à época do registro, estava vigente a Farmacopeia Brasileira 4ª Edição, que trazia que o doseamento seria calculado em alcaloides totais, no entanto, não definia os alcaloides a serem quantificados além do Boldina. Contudo, à época da renovação do produto em 2013, estava vigente a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, publicada em 2010, vigente a partir de agosto de 2011, que trazia a atualização na monografia para o Boldo com a definição dos alcaloides a serem identificados: isoboldina, N-óxido de isocoridina, laurotetanina, isocoridina e N-metil laurotetanina, além da boldina.

Acerca dos documentos apresentados pela empresa em fase recursal, a GGREC expôs no seu Voto os argumentos técnicos advindos de sua análise, tendo concluído em síntese:

- que a simples alteração na nomenclatura da descrição do ensaio, ou seja, de doseamento de boldina para doseamento de alcaloides totais expressos em Boldina não torna a informação válida, já que o cálculo do primeiro doseamento não levou em consideração os demais marcadores alcaloides;
- que não seria possível o resultado da quantificação ser exatamente o mesmo obtido para ambos os cálculos, usando só a quantificação de boldina e outro contendo os demais marcadores alcaloides identificados;
- que empresa inseriu nos picos dos cromatogramas do parâmetro "precisão" a identificação dos demais marcadores alcaloides: isoboldina, N-óxido de isocoridina, laurotetanina, exceto os marcadores isocoridina e N-metil laurotetanina que não foram identificados pela metodologia;
- que os valores das amostras na precisão intra-corrída e inter-corrída foram alterados, ou seja, houve o somatório dos marcadores identificados;
- a validação não foi realizada de forma adequada, pois não quantificava todos os marcadores alcaloides, estando em desacordo com o estipulado na

Farmacopéia Brasileira 5ª Edição em vigor à época da renovação, e desde agosto/2011.

No recurso ora em análise, a recorrente não apresentou defesa frente às conclusões da GGREC com relação à documentação técnica apresentada em sede de primeira instância, restringindo-se a contestar a aplicabilidade da IN nº 5/2008. A empresa alegou que tal norma não poderia ser utilizada como fundamento normativo para o indeferimento da petição de renovação de registro em razão de ter sido publicada em data posterior ao registro do medicamento. Também defendeu a obrigatoriedade de emissão de notificação de exigência por parte desta Agência Reguladora.

Frente às alegações elencadas no recurso de segunda instância, faz-se importante pontuar que, à época do registro do medicamento Boldine, em 2008, encontravam-se vigentes a RDC nº 48/2004, de registro de medicamentos fitoterápicos e a RE nº 89/2004, referente à "LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS".

Tais normas foram expressamente revogadas pelas Resoluções RDC nº 14/2010 e IN nº 5/2008, respectivamente, conforme extrai-se dos normativos:

RDC nº 14/2010

Art. 37. Fica revogada a Resolução de Diretoria Colegiada da ANVISA - RDC Nº - 48, de 16 de março de 2004.

Art. 38. Essa Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

IN nº 5/2008

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação, revogando o disposto na Resolução RE nº 89, de 16 de março de 2004.

A RDC nº 14/2010, vigente à época do pedido de renovação, trazia os documentos e as condições necessárias para o protocolo dos pedidos de renovação de registro, exigindo a apresentação de relatórios de segurança e eficácia e relatórios de produção e controle da qualidade, caso não tivessem sido previamente apresentados. Com relação ao relatório de eficácia e segurança, a norma estabelecia a presença na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" publicada pela IN nº 5/2008, como uma das formas de comprovação. Para tanto, cabia ao solicitante seguir integralmente as especificações definidas na IN, incluindo a padronização/marcador. Vejamos:

Art. 15. O relatório técnico deve conter informações sobre segurança e eficácia comprovadas por uma das opções:

I - pontuação em literatura técnico-científica;

II - ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia;

III - tradicionalidade de uso; ou

IV - presença na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela ANVISA na IN 5, de 11 de dezembro de 2008, ou suas atualizações.

(...)

Art. 19. Quando a comprovação da segurança e eficácia for efetuada por meio da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela ANVISA na IN 5, de 11 de dezembro de 2008, ou suas atualizações, **o solicitante deve seguir integralmente as especificações ali definidas**: parte usada, **padronização/marcador**, formas de uso, indicações/ações terapêuticas, dose diária, via de administração, concentração da forma farmacêutica, quando descrita, e restrição de uso.

(...)

Art. 29. Todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar à ANVISA os seguintes documentos para efeito de renovação:

IX - relatórios de segurança e eficácia e relatórios de produção e controle da qualidade conforme determinado por essa Resolução, caso não tenham sido previamente apresentados; e (...) (grifo dado)

Na petição de renovação, no item Relatório de Segurança e Eficácia, a empresa alegou ter registrado o medicamento pela RE nº 89/04, revogada pela IN nº 5/08, fazendo, portanto, referência ao rito de registro simplificado:

Documento 9

Relatório de Segurança e Eficácia – NÃO É O CASO
Medicamento Registrado conforme RDC 48 de 16 de março de
2004 e IN nº 89 de 16 de março de 2004.

Por sua vez, a IN nº 5/2008 concedeu o prazo para que os produtos registrados pudessem se adequar até a renovação imediatamente após os 360 dias contados a partir da

publicação desta Instrução Normativa:

IN nº 5/2008:

Art. 1º

§ 3º Para as petições de renovação de registro que venham a ocorrer em até 360 dias após a publicação desta Instrução Normativa que implique em necessidade de novo desenvolvimento de produto e/ou metodologia analítica e/ou nova validação e/ou novo estudo de estabilidade, a adequação poderá ocorrer até a renovação imediatamente após os 360 dias contados a partir da publicação desta Instrução Normativa.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação, revogando o disposto na Resolução RE nº 89, de 16 de março de 2004.

Em que pese considerar-se que a utilização do marcador alcalóides totais já constava da RE nº 89/2004, conforme tabelas a seguir, cumpre registrar o já pontuado pela GGREC com relação à Farmacopeia Brasileira.

RE Nº 89/2004

Nomenclatura botânica	<i>Peumus boldus</i> Molina	19
Nome popular	Boldo, Boldo-do-Chile	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Alcalóides totais calculados como boldina	
Formas de uso	Tintura e extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Colagogo, colerético, tratamento sintomático de distúrbios gastrointestinais espásticos	
Dose Diária	2 a 5 mg de boldina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

IN nº 5/2008

Nomenclatura botânica	<i>Peumus boldus</i> Molina	24
Nome popular	Boldo, Boldo-do-Chile	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Alcalóides totais expressos em boldina	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Colagogo, colerético, dispepsias funcionais, distúrbios gastrointestinais espásticos	
Dose Diária	2 a 5 mg alcalóides totais expressos em boldina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Na época do registro, estava vigente a Farmacopeia Brasileira 4ª Edição, a qual trazia que o doseamento seria calculado em alcalóides totais, no entanto, não havia definição de quais alcalóides a serem quantificados além do Boldina.

Já na renovação do produto em 2013, a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, vigente a partir de agosto/2011, trazia a atualização na monografia para o Boldo, especificando os alcalóides a serem quantificados, conforme segue:

Solução de resolução: utilizar a Solução amostra. Injetar 20 µL da Solução de resolução. Os tempos de retenção relativos à boldina, cujo tempo de retenção é de cerca de seis minutos, são cerca de **0,9 para isoboldina, 1,0 para boldina, 1,8 para N-óxido de isocoridina, 2,2 para laurotetanina, 2,8 para isocoridina e 3,2 para N-metil laurotetanina**. Outros picos podem estar presentes. A resolução entre os picos de isoboldina e de boldina não é menor que 1,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da Solução padrão e da Solução amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos referentes **ao padrão de boldina e aos seis alcalóides descritos e identificados na Solução de resolução**, ou seja, na Solução amostra. Calcular o teor, em porcentagem, de alcalóides totais, expresso em boldina, segundo a expressão: em que m1 = massa da droga (g); m2 = massa de boldina SQR na Solução padrão (g); A1 = somatório das áreas sob os picos referentes aos seis alcalóides identificados no cromatograma obtido com a Solução amostra; A2 = área sob o pico referente à boldina no cromatograma obtido com a Solução

Portanto, da análise do arcabouço normativo, verifica-se que houve a aplicação do instituto da revogação expressa, por meio do qual a norma anterior foi eliminada do mundo jurídico, não produzindo mais nenhum efeito a partir do advento da norma superveniente. Além disso, verifica-se que a norma superveniente estabeleceu dispositivos específicos para a renovação de produtos já registrados, caso do medicamento Boldine, fazendo referência clara à necessidade de cumprimento integral da IN nº 5/2008 para os medicamentos fitoterápicos de registro simplificado.

Assim, em razão de utilizar outro marcador, o Boldina, entende-se que a recorrente se enquadrava na hipótese do art. 1º, § 3º e, portanto, deveria se adequar à nova legislação no momento do peticionamento da renovação de registro. Contudo, a recorrente reconheceu que não o fez, ao afirmar que: *“apresentou a mesma documentação que fundamentou o deferimento do registro do medicamento fitoterápico Boldine, como também que escolheu utilizar o marcador boldina, atendendo, portanto, aos parâmetros de validação.”*

Consigne-se que a atualização periódica das normas regulamentares é algo intrínseco à evolução e modernização da legislação regulatória sanitária com vistas a minimizar o risco e eventuais danos à saúde da população, visando acompanhar os avanços tecnológicos.

No tocante à alegação da compulsoriedade de emissão da notificação de exigência, cabe pontuar que, apesar da emissão de exigência ser uma providência prevista em regulamento da Anvisa, não há imposição normativa quanto à obrigatoriedade de sua emissão.

Conforme RDC nº 204/2005, que trata do procedimentos de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Agência, a exigência por sua própria definição se trata de providência que “pode” ser utilizada quando a autoridade entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos:

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;

Conforme inciso II, § 2º, art. 2º, da mesma norma, *“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”*. Ainda do normativo, extrai-se que, tanto a insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição, quanto a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados, ensejam o indeferimento da petição:

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

(...)

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.

Diante de todo o exposto, não se vislumbram motivos capazes de reverter a decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos – GGREC na 9ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 30/3/2022, quando se decidiu por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº 0291116/14-7 e NEGAR-LHE PROVIMENTO.

3. CONCLUSÃO

Ante todo o exposto, voto por CONHECER e, no mérito, NEGAR provimento ao recurso interposto sob o expediente nº 2656715/22-9.

É o voto que submeto à apreciação e, posterior, deliberação desta Diretoria Colegiada, por meio de circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 22/06/2023, às 21:53, 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 **2398691** e o código



CRC 877BAF89.

Referência: Processo nº 25351.924010/2022-05

SEI nº 2398691