

**VOTO Nº 84/2023/SEI/DIRE5/ANVISA**

Nº do processo: 25000.034132/96-72

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 4568223/22-9

Recorrente: BELFAR LTDA

CNPJ: 18.324.343/0001-77

ALTERAÇÃO PÓS-REGISTRO. MEDICAMENTO SIMILAR. INCLUSÃO DE DIFA SEM CADIFA. ALTERAÇÃO NA ESPECIFICAÇÃO DE LIBERAÇÃO E ESTABILIDADE DO MEDICAMENTO. MUDANÇA PARALELA. PROTOCOLO INDIVIDUAL. INDEFERIMENTO DE PETIÇÃO.

1. A realização de mudanças intermediárias de métodos analíticos do medicamento, não decorrentes da Inclusão de Fabricante do IFA, não permite o enquadramento como sendo de implementação imediata. Inciso III do art. 8º da RDC 415/2020.

2. As alterações nos métodos analíticos do medicamento e nas suas especificações, não decorrentes da inclusão de fabricante do IFA, são tratadas como paralelas, requerendo o protocolo individual da respectiva petição. Art. 9º, inciso IV do art. 4º e Item 2.f do anexo I da RDC 73/2016.

3. As mudanças de implementação imediata, sejam elas concomitantes ou paralelas, devem conter as provas requeridas, como também a documentação exigida, sendo sujeita à análise, a qualquer tempo, podendo ser ratificada ou indeferida. art. 6º da RDC nº 73/2016.

**CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO**

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos - GGMED

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

## **1. DO RELATÓRIO**

Trata-se de recurso de 2ª instância administrativa, interposto pela empresa Belfar Ltda. referente ao indeferimento da petição de Inclusão do DIFA sem CADIFA – RDC 415/2020 do medicamento Tromizir (azitromicina di-hidratada, comprimidos revestidos) sob o expediente nº 2066678/21-1, processo nº 25000.034132/96-72, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, na Sessão de Julgamento Ordinária nº 19, realizada no dia 18 de julho de 2022, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 97/2022 -

Cres1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.512, de 13/07/2022, publicado no DOU nº 132, de 14/07/2022.

Em 28/05/2021 foi protocolada a petição de pós-registro do medicamento, Inclusão de DIFA sem CADIFA.

Durante a análise do processo, foi enviada, em 16/07/2021, uma exigência técnica de expediente nº 2753673/21-4, tendo sido protocolado o cumprimento por meio do expediente 4537327/21-9, em 16/11/2021.

O indeferimento da petição foi publicado em 24/01/2022 no DOU nº 16, por meio da Resolução RE nº 189, de 20/01/2022.

A empresa tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento da petição por meio do Ofício nº 0217320224, enviado em 24/01/2022 e lido pela empresa nesta mesma data.

Em 23/02/2022 a empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão, sob o expediente nº 0680640/22-3.

Em 05/07/2022 a empresa foi atendida pela Primeira Coordenação de Recursos Especializada -CRES1, por meio da Audiência nº 49100.

Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 19, realizada no dia 18 de julho de 2022, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 97/2022 - Cres1/GGREC/GADIP/Anvisa, conforme ARESTO nº 1.512, de 13/07/2022, publicado no DOU nº 132, de 14/07/2022.

Em 18/07/2022 foi enviado o Ofício Eletrônico nº 4439045229, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa nesse mesmo dia.

Em 17/08/2022 a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 4568223/22-9.

## **2. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE**

A recorrente apresentou recurso administrativo admissível, nos termos da RDC nº 266/2019 e da Lei nº 9.784/1999, contra a decisão da GGREC, alegando, em suma, que o recurso seja recebido com seu efeito suspensivo. Ressalta a inexistência de risco sanitário do produto e enfatiza tratar-se de um medicamento que é comercializado há anos, que é de suma importância para todo o sistema de saúde.

Pontua que as alterações pós-registro pleiteadas são de implementação imediata e foram necessárias em decorrência de impactos negativos, causados pela pandemia do COVID19, na obtenção do IFA da empresa Jubilant.

Relata que apresentou o pedido de inclusão de fornecedor do IFA, por meio do Expediente nº 2066678/21-1, demonstrando que a empresa Zhejiang Guobang atende a todos os critérios sanitários legais para tanto. Em 10 de junho de 2021, apresentou o Termo de compromisso por meio do Expediente nº 2245132/21-3 e alguns documentos adicionais necessários. Em 13 de julho de 2021, apresentou a notificação do processo de CADIFA, por meio do Expediente nº 2719147/21-8. Posteriormente, recebeu a Notificação de Exigência nº 2753673/21-4.

Afirma que apresentou uma vasta documentação, bem como apresentou justificativas para os itens descritos na exigência, informando que se baseou nos requisitos da RDC nº 415/2020, deixando evidente que as alterações afetas ao caso eram de implementação imediata e garantiam a manutenção da segurança, eficácia e qualidade do produto, bem como garantiam que o TROMIZIR continuasse sendo fabricado e comercializado de maneira regular.

Destaca que a importância dos produtos que possuem azitromicina di-hidratada é reconhecida por esta Agência em diversos atos, inclusive quando exigiu que fossem solicitadas autorizações expressas para exportação (Resolução RDC nº 352/2020), evitando, desse modo, risco de desabastecimento do mercado nacional.

Informa que realizou a análise de risco detalhadamente, concluindo pela implementação imediata, baseando sua decisão nos preceitos que constam no art. 4º, inciso I e art. 8º da RDC nº 415/2020. Além disso, pontua que enviou uma carta do fabricante atualmente registrado nesta Agência - Jubilant Generics Limited - relatando dificuldades em suprir a demanda das empresas produtoras de medicamentos devido a pandemia de COVID-19.

Alega que as alterações dos métodos analíticos da matéria-prima e do produto acabado foram realizadas concomitantemente com a inclusão do IFA conforme o preconizado no anexo I, quadro 1, item a da RDC nº 73/2016, que permite a alteração concomitante dos métodos analíticos tanto do insumo farmacêutico quanto do produto acabado em virtude da alteração de IFA proposta. Ademais, citou o artigo 4º parágrafos 3º, 4º e 5º da RDC nº 415/2020 justificando que a alteração principal realizada foi a inclusão de um novo IFA e as alterações concomitantes necessárias para implementar a mudança do IFA foram as alterações intermediárias dos métodos analíticos do IFA e do produto acabado.

Argumenta que a alteração principal realizada foi a inclusão de um novo IFA, as alterações concomitantes necessárias para implementar a mudança do IFA foram as alterações intermediárias dos métodos analíticos tanto do IFA, quanto do produto acabado. Menciona também que, de acordo com o artigo 4º da RDC nº 415/2020, a petição foi enviada mediante termo de compromisso, uma vez que a mudança foi necessária antes do prazo para a geração das provas previstas na RDC nº 73/2016, a fim de atender o mercado que necessita do medicamento para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Depois, justifica que cumpriu o artigo 5º da RDC nº 415/2020, tendo em vista que a petição de inclusão de IFA que consta no artigo 4º poderá ser aprovada condicionalmente mediante termo de compromisso, o qual foi devidamente apresentado pela empresa nestes autos.

Acerca dos métodos analíticos para o caso tela, a empresa esclareceu que as alterações de métodos realizadas tanto na matéria-prima quanto no produto acabado, foram feitas de acordo com a RDC nº 415/2020 e estão em consonância também com a RDC nº 73/2016, quadro 1, que apresenta de maneira indubitável que são permitidas as alterações de testes, limites de especificações e de método analíticos concomitantes a inclusão de novo DIFA sem CADIFA, tanto do IFA, quanto do medicamento e estão definidas e avaliadas na comparação descritas no PATE onde não há nenhuma mudança crítica e todas as provas apresentadas conforme item 2.f.

A recorrente também esclarece que o artigo 9º da RDC nº 73/2016 prevê o protocolo individual apenas para alterações paralelas, sendo assim, as alterações se enquadram no artigo 10 da RDC nº 73/2016, uma vez que as mudanças não são paralelas e sim concomitantes, não sendo necessário protocolar as mudanças intermediárias de métodos separadamente da petição de inclusão do DIFA.

Por fim, a recorrente requer o provimento do recurso com o retorno dos autos à área técnica, bem como seja expedida exigência técnica caso seja necessário algum documento adicional. Requer também a juntada posterior de eventual aditamento que se faça necessário.

### **3. DO JUÍZO QUANTO AO MÉRITO**

A empresa solicitou a petição de Inclusão do DIFA sem CADIFA - RDC 415/2020, que foi indeferida, em resumo, pela ausência de documentos previstos na RDC nº 73/2016, sem justificativa aceitável, referente aos “Dados de avaliação de risco” para

demonstrar que a inclusão de testes ou métodos analíticos não é crítica (documento 5 da mudança 2.a). Além disso, mesmo sendo requerida através da Notificação de Exigência N<sup>o</sup> 2753673/21-4, a empresa também não protocolou a petição referente às mudanças intermediárias de métodos analíticos (2.f), que requerem protocolo individual, conforme disposto em “Tipo de peticionamento” do Anexo I e no art. 9<sup>o</sup> da RDC 73/2016.

Adicionalmente, apesar da mudança principal (inclusão de fabricante de IFA) ser objeto de pedido com tratamento via procedimento extraordinário previsto na RDC 415/2020, para as mudanças concomitantes e paralelas não seria passível Termo de Compromisso para apresentação posterior de dados e provas.

#### 4. DA ANÁLISE

Em segunda instância recursal, a empresa reforça os argumentos trazidos em primeira instância e afirma ter considerado como concomitante baseado no “item 2” do Anexo 1 da Resolução RDC n<sup>o</sup> 73/2016, alterada pela Resolução RDC n<sup>o</sup> 443/2020, que as demais provas necessárias à mudança 2.a, encontram-se anexadas ao HMP do produto, assim como, a análise de risco anexada (Anexo II). Entende que, por se tratar de mudança de implementação imediata ser por HMP, uma vez anexados todas as provas ao HMP a mudança pode ser implementada.

Para o caso em tela, a empresa protocolou o assunto “11799 - Inclusão do DIFA sem CADIFA – RDC 415/2020”, alteração pós-registro prevista na RDC n<sup>o</sup> 415/2020, que tem em sua essência, a mesma documentação de mudança 1.a. da RDC n<sup>o</sup> 73/2016. Nos moldes da RDC n<sup>o</sup> 73/2016, tal mudança, requereria, além do protocolo individual, a análise e o aguardo de manifestação favorável da Anvisa para sua implementação, ao passo que, de acordo com a RDC n<sup>o</sup> 415/2020, tal mudança é passível de implementação imediata, nos termos do art. 8<sup>o</sup> da RDC 415/2020:

##### **RDC n<sup>o</sup> 415/2020:**

Art. 8<sup>o</sup> Durante a vigência desta Resolução, as petições de pós-registro relacionadas à inclusão de fabricante de IFA de medicamentos das categorias de genérico, similar, inovador e novo **podem ser consideradas de implementação imediata, desde que os seguintes critérios sejam cumpridos:**

I - não há impacto no perfil de impurezas e na especificação do IFA. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação e inclusão de teste;

II - para IFA estéril, a mudança não está relacionada à etapa de esterilização;

III - a mudança no IFA **não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento.** Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação do medicamento;

[grifo nosso]

Desse modo, fica claro que para a mudança pleiteada ser considerada de implementação imediata, um dos critérios, disposto no Inciso III do art. 8<sup>o</sup> da RDC n<sup>o</sup> 415/2020, é que a mudança no IFA não requeira alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento, o que não ocorreu no caso ora avaliado. A empresa realizou mudanças intermediárias de métodos analíticos do medicamento (dissolução, teor, uniformidade de doses unitárias), enquadradas no item 2.f do Anexo I da Resolução-RDC n<sup>o</sup> 73, de 2016, não decorrentes da Inclusão de Fabricante do IFA, devendo, assim, serem tratadas como “paralelas” e não como concomitantes à petição principal:

PARALELAS	2.f) Mudanças intermediárias de métodos analíticos (do medicamento)					
	Método		Técnica	Referência	Especificação	Referência
	Dissolução	De:	CLAE	desenvolvimento interno	Não menos que 75% (Q) +5% do V.R. de azitromicina base devem estar dissolvidos em 45 minutos	desenvolvimento interno
		Para:	CLAE	desenvolvimento interno	Não menos que 85% (Q + 5%) do V.R. de azitromicina deve estar dissolvido em 30 minutos.	USP
	Teor	De:	CLAE	desenvolvimento interno	Contém de 90,0 a 110,0% V.R. de azitromicina base ou 450,0 a 550,0 mg/cpr.	desenvolvimento interno
		Para:	CLAE	desenvolvimento interno	Contém de 90,0 a 110,0% V.R. de azitromicina ou 450,0 a 550,0 mg/cpr.	USP
	Uniformidade de doses unitárias	De:	Variação de peso	FB	Deve estar dentro da faixa de aceitação calculada.	FB
		Para:	Variação de peso	USP	V.A. ≤ 15,0.	USP

Assim sendo, os ensaios de dissolução, teor e uniformidade de doses unitárias do medicamento, sofreram alterações tanto nos seus métodos quanto nas suas especificações, não decorrentes da inclusão de fabricante do IFA, logo, tais mudanças devem ser tratadas como paralelas (de acordo com o Inciso IV do art. 4º da RDC nº 73/2016), sendo necessário o protocolo individual, conforme disposto em “Tipo de peticionamento” no item 2.f e art. 9º da Resolução.

**RDC nº 73/2016:**

Seção III - Definições

Art. 4º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

(...)

III - Mudanças múltiplas concomitantes: mudanças decorrentes de uma mudança principal prevista nesta Resolução;

IV - Mudanças múltiplas paralelas: duas ou mais mudanças simultâneas e diretamente relacionadas protocoladas conjuntamente;

(...)

**2. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO CONTROLE DE QUALIDADE E ESTABILIDADE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E MEDICAMENTO**

Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante e/ou pelo importador do medicamento. Deve-se deixar claro na justificativa da mudança se ela está sendo realizada somente pelo fabricante, somente pelo importador ou pelo fabricante e pelo importador.

É permitido o protocolo concomitante destas mudanças quando forem realizadas de forma simultânea, prevalecendo o enquadramento da mudança de maior risco.

(...)

f. Mudanças Intermediárias de métodos analíticos	Aplica-se às mudanças de métodos não enquadradas em “2e” e que atendam a todos os critérios abaixo, se aplicáveis ao método em questão:  1. As técnicas analíticas são semelhantes, como por exemplo separação por cromatografia líquida	1, 2', 3, 7	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
--	--	-------------	--

	<p>em fase reversa e detecção por espectroscopia ultravioleta – ou a mudança é de método qualitativo ou semi-quantitativo para método quantitativo;</p> <p>2. Os critérios de aceitação para os parâmetros de validação do método aprovado também devem</p>		
	<p>se aplicar para o método proposto;</p> <p>3. O método proposto é equivalente ou melhor que o aprovado;</p> <p>4. Os resultados obtidos com o método proposto são equivalentes aos obtidos com o método aprovado;</p> <p>5. A mudança não resulta em aprovação de lotes que seriam reprovados pelo método anterior;</p>		
	<p>6. A mudança não requer dados toxicológicos.</p> <p>Também se aplica a mudança para método descrito em monografia de farmacopéia reconhecida pela ANVISA, ainda que não cumprindo as condições anteriores.</p> <p>Não se aplica a métodos biológicos, imunológicos ou imunoquímicos nem a mudanças em modelos de métodos multivariados.</p>		

Art. 9º Nos casos de mudanças paralelas, a empresa deverá protocolar cada mudança individual apresentando documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição.

§ 1º A descrição das alterações paralelas e sua correlação devem constar na justificativa a que se refere o artigo 15, inciso III, desta Resolução.

§ 2º A requerente deve apresentar a avaliação do efeito aditivo de mudanças individuais paralelas no que se refere ao potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento e apresentar as provas adicionais, quando necessário.

Nesse contexto, foi emitida a Notificação da Exigência nº 2753673/21-4, por meio da qual foi solicitado no item 3, que a empresa realizasse o peticionamento referente às mudanças paralelas. Todavia, tal solicitação não foi atendida.

Outrossim, mesmo que as mudanças relacionadas aos métodos e especificações dos ensaios do medicamento fossem enquadradas como concomitantes, como sugere a recorrente, toda a documentação referente a elas, deveria ter sido apresentada. Apenas é excluída a obrigatoriedade do protocolo e pagamento de taxa, mas não a apresentação das respectivas provas, como se pode constatar por meio do § 2º do art. 10 da RDC nº 73/2016:

**RDC nº 73/2016:**

Art. 10. Nos casos de mudanças concomitantes, o peticionamento deve ser referente à mudança principal e a informação sobre a mudança concomitante deve ser descrita na justificativa.

§ 1º As únicas mudanças que serão consideradas como concomitantes são aquelas explícitas nesta norma.

§ 2º **Devem ser apresentadas as provas relativas a todas as mudanças.**

[grifo nosso]

Além disso, como já abordado no item 2 da Notificação da Exigência nº 2753673/21-4, o art. 6º da RDC nº 73/2016, prevê que para as mudanças de implementação

imediate, sejam elas concomitantes ou paralelas, deve conter as provas requeridas, como também a documentação exigida, estando sujeita à análise, a qualquer tempo, podendo ser ratificada ou indeferida. Adicionalmente, na referida exigência ainda foi pontuado que, em se tratando de mudança concomitante ou paralela, é inaplicável o Termo de Compromisso para apresentação posterior de dados e provas.

**RDC nº 73/2016:**

Art. 6º As mudanças de implementação imediata serão permitidas quando todas as provas requeridas estiverem anexadas ao HMP disponível na empresa ou à petição individual protocolada, exceto quando a referida mudança for paralela a outra que requeira prévia aprovação, hipótese em que a implementação das mudanças e o preenchimento do HMP deverá ser feito somente após a aprovação da Anvisa.

**§ 1º A implementação imediata das mudanças não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, podendo ser ratificada ou indeferida.**

§ 2º Em caso de indeferimento, as condições anteriores à mudança deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da Anvisa ou a fabricação do medicamento deverá ser temporariamente descontinuada.

[grifo nosso]

Todavia, quando do cumprimento de exigência, além das mudanças intermediárias de métodos analíticos (2.f), que requerem protocolo individual, conforme disposto em “Tipo de peticionamento” do Anexo I e no art. 9º da RDC 73/2016, não terem sido protocoladas, os “Dados de avaliação de risco” para demonstrar que a inclusão de testes ou métodos analíticos não é crítica (documento 5 da mudança 2.a da RDC nº 73/2016), foram enviados apenas em segunda instância recursal, por meio do Anexo II.

Todavia, a não reconsideração da decisão de indeferimento, mesmo se o documento apresentado em sede recursal 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:

**RDC nº 266/2019:**

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 nº 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. Além disso, nos Pareceres Cons. Nº 105/2013/PFANVISA/PGF/AGU/00039/2017/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU e 35/2018/CCONS/PFANVISA /PGF/AGU, emitidos pela Procuradoria Federal junto à ANVISA, está pacificado o entendimento que somente deve ser admitida em fase recursal a juntada de documentos que não eram imprescindíveis ao pedido inicial, mas que veiculariam informações adicionais ou esclarecimentos acerca da documentação apresentada, o que não corresponde ao caso em questão.

Isso posto, observa-se que os argumentos aduzidos, não possibilitam a modificação da decisão exarada, nem tampouco, foi capaz de demonstrar que houve erro ou ilegalidade nas decisões anteriores da petição objeto do presente recurso.

**5. DO VOTO**

Pelo exposto, VOTO por CONHECER o recurso e NEGAR-LHE PROVIMENTO,

mantendo a penalidade de multa.

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



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 22/06/2023, às 14:14, 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](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 **2416854** e o código CRC **6F799F2E**.

Referência: Processo nº 25351.923242/2022-38

SEI nº 2416854