

VOTO Nº 78/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Recorrente: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
CNPJ nº 49.475.833/0001-06
Processo: 25000.001800/99-55
Expediente do recurso 2ª instância: 0679181/22-9
Assunto da petição indeferida: 10940 - RDC 73/2016 - SIMILAR -
Substituição de Fabricante do IFA
Produto: Lipless (ciprofibrato 100 mg comprimido simples)

Analisa solicitação recurso em segunda instância pelo indeferimento da petição de Substituição de Fabricante do IFA, do medicamento similar Lipless (ciprofibrato 100 mg comprimido simples) da empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Decisões anteriores: Indeferimento da petição de Substituição do Fabricante do IFA, expediente nº 3518289/19-0, por meio da Resolução RE nº 2.591 de 01/7/2021. Decisão em primeira instância recursal pelo VOTO Nº 008/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA, por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO. Aresto nº 1.482, de 26 de janeiro de 2022, referente a 2ª SJO de 2022. Publicado em D.O.U. 27/01/2022.

Área responsável: Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (QMED/GGMED)

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de recurso administrativo em 2ª instância, interposto pela empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, protocolado em razão da manutenção do indeferimento do pedido de substituição do fabricante do IFA do medicamento similar LIPLESS (ciprofibrato, 100mg, comprimido simples), cuja petição indeferida foi a de pós-registo - Substituição de Fabricante do IFA do sob o expediente nº 3518289/19-0, processo Datavisa nº 25000.001800/99-55.

A Gerência-Geral de Recursos deliberou a respeito dessa solicitação na Sessão de Julgamento Ordinária nº 02, realizada no dia vinte e seis de janeiro de 2022, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 008/2022 - CRES1/GGREC/GADIP/Anvisa, conforme ARESTO nº 1.482, publicado em 27/01/2022, emitido frente à petição de recurso em primeira instância, expediente nº 3027481/21-5.

Em 19/12/2019 a empresa protocolou a petição de pós-registro de Substituição do Fabricante do IFA, sob o expediente nº 3518289/19-0, para o medicamento LIPLESS (ciprofibrato, 100 mg comprimido simples).

A petição avaliada, e após avaliação da documentação enviada, a petição indeferida tendo o seu indeferimento publicado em 01/07/2021, no DOU nº 124, por meio da Resolução nº 2591 de 01/07/2021.

Em 5/7/2021, a área técnica enviou o ofício nº

2522625218 contendo os motivos do indeferimento, acessado pela empresa na mesma data.

Em 3/8/2021, o recurso administrativo em primeira instância foi interposto pela empresa sob o expediente nº 3027481/21-5.

Em 1/10/2021, a área técnica emitiu o Despacho de não retratação nº 42/2021, mantendo a decisão de indeferimento do pedido.

Em 25/1/2022, na 2ª SJO, mediante o Voto nº 008/2022, foi decidido negar provimento ao recurso, com a publicação, em 27/01/2022, no DOU nº 19, do Aresto nº 1.482 de 26/01/2022.

Em 28/1/2022, a Coordenação Processante - CPROC enviou os motivos para o não provimento ao recurso, pelo ofício eletrônico nº 0358629224 acessado pela empresa no mesmo dia.

Em 26/12/2022, a recorrente interpôs o recurso administrativo de segunda instância contra a decisão, expediente nº 0679181/22-9.

Em 16/03/2023 a GGREC emitiu o Despacho nº 52/2023/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 17/03/2023 a GGREC procedeu o sorteio da relatoria do presente recurso.

É a síntese necessário, passo à análise do pedido.

2. **Análise**

2.1. **Do juízo quanto à admissibilidade:**

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 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 dos motivos da decisão em 28/01/2022, por meio do Ofício nº 0358629224, e que protocolou o presente recurso em 23/02/2022, 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 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 decido por CONHECER DO RECURSO administrativo, procedendo à análise do mérito.

2.2. **Das alegações da recorrente**

Na petição de recurso em segunda instância, a empresa apresenta as seguintes alegações:

(...)

a Empresa solicitou, em 19/12/2019, a substituição do fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo IFA, onde o local de fabricação do IFA já registrado foi alterado da Itália para Espanha, conforme expediente nº 3518289/19-0.

No total, esta Agência exarou 03 (três) exigências técnicas, conforme abaixo:

28/01/2020 - Exigência 0241701/20-4 - Solicitação da conclusão do status do estudo na plataforma SINEB.

22/04/2020 - Exigência 1184667/20-4 - Apresentação de notas fiscais e carta de encaminhamento dos medicamentos.

Etapa Clínica: Desistências e exclusões de participantes; amostras hemolisadas/lipêmicas.

Etapa Analítica: Assinatura do Relatório Analítico; identificação do lote do padrão; fármacos concomitantes; estabilidade da solução padrão primária e de trabalho à temperatura ambiente;

estabilidade de solução padrão refrigerada; temperatura de armazenamento dos controles de qualidade e curva de calibração; temperatura do auto injetor; monitoramento dos íons; smooth; nº de participantes que não atendem 2 controles de qualidade e descumprimento do POP do Centro;

15/09/2020 - Exigência 3092790/20-1 - Etapa Clínica: Recrutamento dos participantes. Etapa Analítica: Tempo máximo de armazenamento das soluções; estabilidade de solução padrão refrigerada; nº de participantes que não atendem 2 controles de qualidade e quanto ao descumprimento do POP do Centro.

Todas as exigências acima foram devidamente cumpridas, valendo destacar que, em 09/12/2020, foi realizada uma reunião (audiência 41504) com a Coordenação de Equivalência Terapêutica CETER (Anexo I, do expediente nº 3027481/21-5) a fim de que a terceira exigência pudesse ser compreendida e, portanto, cumprida pela Empresa. Do cumprimento da terceira exigência (12/01/2021), a área técnica emitiu o Ofício nº 2522625218, por meio do qual indeferiu o pedido de substituição do fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo IFA. O Recurso Administrativo que foi julgado pela Primeira Coordenação de Recursos (CRES1) foi interposto em face da decisão que indeferiu o pedido de substituição do fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo IFA por entender a área técnica que os documentos apresentados não atendem satisfatoriamente aos dispositivos legais: Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8.077/2013, Resolução RDC nº 73/2016 e outros atos complementares. Segundo o Ofício nº 2522625218, o item que motivou o indeferimento do pleito é: reprovação do estudo de biodisponibilidade relativa / bioequivalência pela CETER, conforme Parecer Técnico nº 26/2021, conforme abaixo:

5.1. Referente à etapa analítica:

5.1.1. A empresa não cumpriu a solicitação de esclarecer o tempo máximo de armazenamento das soluções primárias e de trabalho do analito e PI, utilizadas nas corridas dos voluntários do estudo. 5.1.2. A empresa não cumpriu a solicitação de justificar/esclarecer a estabilidade de solução padrão e de trabalho refrigerada (63 dias) do analito e PI ter sido analisada (12/09/2019) após o início da análise dos vols (19/08/2019), o que contraria o artigo sexto da RDC 27/2012, já que todos os ensaios de validação (validação total) devem ser realizados antes da implementação do método, ou seja, antes da análise das amostras dos voluntários que se iniciou em 19/08/2019. A empresa afirmou que "ênfatiza-se que o procedimento de verificação da estabilidade das soluções (Analito e PI) durante e após término das análises dos participantes foi alinhado com a ANVISA e encontrava-se vigente durante a execução deste estudo." tendo apresentado o POP TE TC BE 003 (revisão 09 de 12/07/2011) como prova da afirmação, entretanto, a RDC 27 apenas foi publicada em 22/05/2012, não tendo como este POP aprovado em 12/07/2011 seguir a legislação vigente e poder fundamentar a ação da empresa. A empresa quis justificar a realização deste ensaio, de tal forma, devido a exigência feita pela CETER através do Relatório de Inspeção 018/2011 após inspeção realizada no período de 16-18 de maio de 2011, quando outra resolução estava vigente, a RE 899/2003, resolução esta que não está vigente para métodos bioanalíticos desde 01/12/2012, revogada pela RDC 27/2012. A validação do método bioanalítico deste estudo foi realizada de 11/07 a 16/08/2019, ou seja, mais de 6,5 anos após a revogação da RE 899 (métodos bioanalíticos), devendo seguir integralmente a RDC 27/2012. A empresa apresentou ainda a estabilidade de solução padrão e de trabalho refrigerada do analito e PI por 4 dias (15/07/2019) antes do início da análise dos voluntários, mas este período não contempla o tempo de armazenamento das amostras no refrigerador e uso durante o estudo.

5.1.3. A empresa não cumpriu a solicitação de justificar o motivo do centro não atender ao seu próprio POP TE TC

BE 081, que relata que "a proporção aceitável de voluntários que não contemplarão dois controles de qualidade será de 10% do número total de voluntários contidos no estudo." Sendo que dos 39 voluntários analisados no estudo, 25 não contemplaram dois controles de qualidade, contrariando o próprio POP do centro e nenhuma medida foi adotada pelo centro antes da exigência, já que pelo POP apenas 4 vols poderiam não contemplar dois controles de qualidade, entretanto, mais de 6x mais voluntários (25) não contemplaram o estabelecido e o estudo foi aprovado pelo centro."

Após a interposição do primeiro Recurso Administrativo (expediente nº 3027481/21-5), a área técnica se retratou quanto ao item 5.1.1, que tratava do esclarecimento do tempo máximo de armazenamento das soluções primárias e de trabalho do analito e PI, utilizadas nas corridas dos voluntários do estudo.

Portanto, considerando que ainda restaram os itens 5.1.2 e 5.1.3, ambos do Ofício nº 2522625218, além do fato de que a avaliação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) pela Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos - COIFA foi finalizada e tal fato não foi levado em consideração por esta Agência, é imperioso que, a seguir, a Empresa apresente suas fundamentações recursais que certamente levarão a retratação da decisão ora impugnada.

d) Dos fundamentos - d.1) Da Análise de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)

É importante trazer, inicialmente, o fato de que, não obstante a Empresa ter informado que havia realizado, em 30/04/2020, o protocolo da análise de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), conforme expediente nº 1343040/20-8, a Primeira Coordenação de Recursos (CRES1) não trouxe qualquer informação sobre isso no Voto nº 008/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Vale lembrar que o protocolo supramencionado ocorreu antes mesmo da área técnica ter indeferido o pedido de substituição do fabricante do insumo farmacêutico ativo. Todavia, mesmo que o Voto nº 008/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA ter sido datado de 25/01/2022, este não trouxe a informação de que a análise de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), foi concluída em 01/12/2021, conforme expediente nº 1343040/20-8 e o resultado foi de aprovação. Porém a Empresa traz o SAT nº 2022040045 e a respectiva resposta, onde esta Agência afirma que a análise foi concluída em 01/12/2021 e o resultado foi de "aprovação". Destacando ainda, que este trata-se de um dos primeiros DIFAs aprovados por esta Anvisa.

Ora, a Orientação de Serviço nº 58/COIFA/DIRE2/ANVISA dispõe que: "Art. 4º Para fins de execução de qualquer procedimentos de análise das petições de registro de IFA ou de DIFA em processo de medicamento, o dossiê que acompanha as respectivas petições deve conter todos os documentos previstos nos regulamentos sanitários vigentes. Art. 5º A partir das informações analisadas, deve ser possível estabelecer a qualidade do IFA."

Já a Resolução - RDC nº 359, de 27 de março de 2020, que institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), traz as seguintes ponderações: - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA): conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um insumo farmacêutico ativo; (inciso IV, do Art.3)

- A análise do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e de suas mudanças compreende avaliação dos documentos administrativos e de qualidade; (Art. 7)

- O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) deve atender, no que for pertinente, às diretrizes dos seguintes guias do ICH e seus documentos complementares: (Art. 11)

Portanto, é inegável que, se a análise desta Agência abrangeu todos os requisitos supramencionados, é certo que a aprovação, vide resposta ao SAT nº 2022040045, garante a qualidade do insumo farmacêutico garanto do novo local de fabricação, cujo pleito hoje tramita em sede de recurso.

d.2) Do resultado bioequivalente e do Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência Volume 1 (Versão 1.1).

Não obstante o item d.1 acima, o qual certamente levará esta Gerência a reconsiderar o Aresto nº 1.482, de 26 de janeiro de 2022 e o Voto nº 008/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, a Empresa traz outra fundamentação já colacionada no Recurso Administrativo (expediente nº 3027481/21-5), a qual não foi avaliada pela Primeira Coordenação de Recursos (CRES1). Na última peça recursal, a Empresa trouxe a informação de que o resultado do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência foi bioequivalente e dentro de todos os parâmetros para sua aceitação por parte desta Agência. O entendimento de que o estudo foi reprovado está calcado em assunto que não influenciou no seu resultado, qual seja, motivos puramente burocráticos por parte do Centro e que não podem ser objeto de penalização da Recorrente. Não bastasse a ausência de interferência no resultado, o Centro, conforme documentação já anexada no expediente nº 3027481/21-5, cujo teor seguirá abaixo para facilitar a leitura, tece informações importantes e que demonstram, ainda mais, o resultado do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, qual seja, bioequivalente. Sobre a comprovação de que o medicamento teste é bioequivalente ao medicamento de referência, a Recorrente traz, novamente, abaixo, para uma melhor visualização, parte do Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência Volume 1 (Versão 1.1) (...)

Diante do texto acima, extraído do Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência Volume 1 (Versão 1.1), o qual foi editado por esta Agência, percebe-se que os resultados obtidos para Cmáx, ASC0-t e ASC0-inf do ativo CIPROFIBRATO, estão dentro dos parâmetros farmacocinéticos utilizados para a declaração de bioequivalência. (...)

Mais abaixo, o resultado corroborando com o que a Empresa trouxe nesta peça recursal: (...)

De acordo com os resultados obtidos no estudo truncado de bioequivalência farmacêutica, monocêntrico, aberto, randomizado, cruzado, dois períodos, duas sequências, entre duas formulações: medicamento Lipless® - Ciprofibrato 100 mg comprimido simples produzido por Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., denominado teste, e o medicamento Oroxadin® - Ciprofibrato 100 mg comprimido simples produzido por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., denominado referência, em participantes de pesquisa sadios de ambos os sexos, em jejum, as formulações teste e referência são consideradas como bioequivalentes. Desta maneira, inegável afirmar que o medicamento teste é bioequivalente ao medicamento de referência e, portanto, atende à legislação sanitária vigente, bem como ao próprio Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência Volume 1 (Versão 1.1), o qual foi editado por esta Agência. Em tempo, não é demais lembrar que, no dia 20/08/2019, a Diretoria Colegiada desta Agência, por meio da realização da 19ª Reunião Pública da Diretoria Colegiada, julgou o item 3.1.1.1 abaixo descrito: 3.1.1.1

Diretor Relator: William Dib; Recorrente: 1Farma Indústria Farmacêutica Ltda. CNPJ: 48.113.906/0001-49; Processo: 25351.604382/2017-01; Expediente: 0401361/19-1 Área: CRES1/GGREC; Decisão anterior: - Expediente do recurso (1ª instância) nº: 0814521/18-1, item 2.1.6, Sessão de Julgamento Ordinária SJO/GGREC Nº 4/2019. Aresto nº 1.265, de 4 de abril de 2019, publicado no D.O.U em 5/4/2019.

De acordo com aquele julgamento, o Diretor Presidente, Dr. William Dib, relator do caso, deu provimento ao recurso administrativo, em função do resultado do estudo de bioequivalência, mesmo considerando eventuais exigências posteriores. (...)

O voto, naquela ocasião, foi unânime e a Diretoria Colegiada deu provimento ao Recurso Administrativo, lembrando que naquela época já participava o atual presidente desta Agência, o Dr. Antonio Barra Torres que, como dito, acompanhou o voto do relator acerca do resultado do estudo. Desta maneira, qualquer decisão diferente disso por esta Gerência ou pela Gerência Geral de Recursos é passar por cima da Diretoria Colegiada, especialmente quando se tem ciência do precedente aqui comprovado.

d.3) Do 5.1.2, do Parecer Técnico nº 26/2021, emitido pela CETER Conforme se depreende das informações do Centro, o procedimento operacional padrão do Centro foi seguido e este procedimento esteve disponível para esta Agência nas auditorias presenciais em 2018, 2016, 2015 e 2014 (pós-publicação da RDC Nº 27/2012) e não houve qualquer apontamento contrário por parte desta Agência quanto ao modo de condução da estabilidade de soluções padrão pelo Centro. Este procedimento é também apresentado como anexo dos Relatórios Analíticos de Bioequivalência submetidos à esta Agência e sua versão R20 preconizava que a estabilidade dessas soluções fosse confirmada sempre antes de cada lote analítico de amostras de participantes, ou seja, este procedimento trazia uma garantia adicional ao previsto na Resolução-RDC 27/2012 de que as soluções utilizadas no preparo de curvas de calibração e controles de qualidade continuavam estáveis no momento do uso. Assim, as avaliações diárias de estabilidade eram reportadas em dados brutos e o tempo máximo comprovado de estabilidade das soluções foi apresentado no Relatório de Validação MA/TE-6747. Em síntese: Tanto a Resolução-RDC nº 27/2012, quanto o procedimento POP BE 066 R20 de 29/04/2019 (vigente à época do estudo), preconizavam garantir o uso de soluções primárias e de trabalho de analito e PI estáveis; O POP garantia, adicionalmente, que no dia de uso tais soluções continuavam estáveis e, em caso contrário, não seriam utilizadas, sendo necessário novo preparo. O objetivo de se utilizar soluções estáveis de analito e PI foi integralmente cumprido, atendendo tanto a RDC 27/2012 quanto o POP. O tempo de comprovação de estabilidade, conforme procedimento, foi reportado no relatório de validação, como tempo máximo de estabilidade provado. Não obstante a ciência do que é preconizado na seção VIII, artigos 41 e 42, da Resolução-RDC 27/2012, acerca da estabilidade do analito e PI em solução, é imperioso lembrar que o objetivo da norma é comprovar que tanto analito, quanto PI, em solução, estarão estáveis durante o estudo dos voluntários.

Com isso, mesmo que seja preconizada a forma de provar a estabilidade dessas soluções na Resolução-RDC 27/2012, o Centro além de ir além, garantiu maior segurança quando as mesmas soluções são analisadas ao longo do estudo. Ressalta-se que o Artigo 6, da Resolução-RDC nº 27/2012 foi integralmente cumprido durante a validação, com comprovação de período de 4 dias, a ver: Art. 6º Antes da implementação de um método bioanalítico, deve ser realizada validação total. § 1º A validação deve conter ensaios de precisão, exatidão, curva de calibração, efeito residual, efeito matriz, seletividade e estabilidade, conforme as especificações de cada ensaio. § 2º O estudo de estabilidade de longa duração pode ser concluído após a análise das amostras em estudo, desde que iniciado antes da análise da primeira amostra. Considerando que o indeferimento é calcado em documentação e não no aspecto técnico-científico, a Empresa toma a liberdade para apresentar as ações tomadas pelo Centro que não alteraram a validade do ensaio. O Centro atendeu integralmente aos ditames da Resolução-RDC nº 27/2012. No entanto, ao invés de reparar as soluções padrão de analito e PI a cada 4 dias, as mesmas soluções da validação foram avaliadas diariamente antes do início de cada lote analítico de voluntários e seus resultados foram comparados às soluções recém preparadas da validação (soluções frescas), de forma que foi comprovada a estabilidade e, portanto, cumprindo com resultado de desvio inferior a 10% entre as soluções frescas e as soluções primárias e de trabalho de analito e PI. Nesta esteira, destaca-se que as análises diárias de voluntários ocorreram de 19/08/2019 a 10/09/2019, perfazendo 22 (vinte e dois) dias. Após esse período e por mais 2 (dois) dias em refrigeração (12/09/2019), foram reanalisadas e as mesmas mantiveram-se dentro da variabilidade aceitável pela norma, ou seja, se mostraram estáveis. No total, as amostras se mostraram estáveis por 63 (sessenta e três) dias. (...)

É imperioso destacar que, em relação aos critérios de cronologia de condução dos ensaios de validação e análise de voluntários, apesar da publicação da Resolução-RDC nº 27/2012, não se observam diferenças entre ela e a Resolução-RE nº 899/2003. Ora, considerando que o mesmo trecho da Resolução-RE nº

899/2003 foi reproduzido na Resolução-RDC nº 27/2012, é certo que a orientação recebida pelo Centro através desta Agência em 2011 foi mantida. Assim, não restam dúvidas de que o Centro, ao seguir a orientação dada diretamente por esta Agência em auditoria local, leia-se, fazer a avaliação da estabilidade prévia das soluções antes de cada análise de participante, certamente optou pela via mais cautelosa e segura que apenas considerar o período de tempo provado durante a estabilidade na validação do método. Este entendimento se manteve nos procedimentos do Centro, que foi inspecionado pela Anvisa em auditorias presenciais em 2018, 2016, 2015 e 2014 (pós-publicação da RDC Nº 27/2012), sendo certo que não houve qualquer apontamento contrário por parte desta Agência quanto ao modo de avaliação da estabilidade de soluções padrão, indicando aceite do modo de condução de estabilidade de solução padrão de analito e de padrão interno, procedimento aderido a todos os estudos de bioequivalência durante o período de 2011 a 2020. Não obstante o acima colacionado, destaca-se que o objetivo da comprovação da estabilidade de soluções padrão de analito e PI é garantir que o uso das soluções estará dentro de condições e tempo em que elas tenham sido comprovadas como estáveis, a fim de garantir uma correta quantificação das amostras de voluntários através da contaminação da curva de calibração e CQs. Ao se determinar durante a validação de método um período de estabilidade conforme previsto em resolução e utilizar do mesmo período para dopagem das curvas de calibrações e CQs, e após este período expirar, se preparar novas soluções, entende-se que a estabilidade das soluções está comprovada. Do mesmo modo, ao se provar uma estabilidade de soluções padrão analito e PI durante a validação de método e avaliá-las todos os dias de análise de participante antes de iniciar a corrida analítica, também tem-se a estabilidade das soluções comprovadas de forma confiável, porém, neste último caso, a comprovação se dá também no dia exato do uso.

Ora, analiticamente, a forma de condução realizada pelo Centro seguindo orientação da ANVISA de 2011 para obtenção da estabilidade de 63 dias, é totalmente confiável, e ainda, fornece mais segurança da estabilidade, por checar diariamente. É importante considerar que, se Shah e colaboradores (2015) demonstraram a estabilidade por 13 dias de ciprofibrato em diluente metanol:água mantido sob refrigeração, a verificação da estabilidade do ciprofibrato sob refrigeração em solução de metanol e acetato de amônio 10 mM pH 7,8 (55:45) pelo Centro T&E por 63 dias é mais do que razoável para o fim a que se propõe. Quanto a parte química, o ciprofibrato é o ácido 2-[4-(2,2-diclorociclopropil) fenoxi]-2-metilpropanoico e apresenta-se como uma estrutura estável a reações em condições controladas de temperatura, mesmo em meio aquoso. Conforme apresentado por Jain e colaboradores (2012), o ciprofibrato se manteve estável em 48 h testadas a 100 °C e em 48 h de exposição da luz. Para a avaliação da estabilidade de soluções padrão de analito e PI, considera-se a condição de armazenamento de 2 a 8°C, corroborando que o tempo de estabilidade provado de 63 dias pela T&E é condizente com a estrutura e resultados obtidos para este ativo em referências internacionais. (...)

Em relação ao PI bezafibrato, de nome químico ácido 2-(4-{2-[(4-clorofenil)formamido]etil}fenoxi)-2-metilpropanoico, Wei e colaboradores (2008) mostraram a estabilidade em metanol (mesmo diluente utilizado pela T&E para o ativo em questão) de 1 semana mantido em 4°C que foi o período de condução do estudo de bioequivalência da referência citada. Prajapati e colaboradores mostraram que, em condições extremas de temperatura de 80 °C por duas horas, o bezafibrato degradou apenas 23%. Para o estudo de estabilidade de solução de PI, as soluções foram mantidas armazenadas de 2 a 8°C, de modo que o resultado de estabilidade de bezafibrato obtido pelo Centro é condizente com a molécula, o diluente (metanol) e a condição de armazenamento refrigerada. Desta forma, as soluções estoque e de trabalho de analito e PI se mostraram estáveis no estudo e quimicamente esta estabilidade nos diluentes utilizados e na condição de armazenagem são esperados, portanto não há dúvidas quanto à

estabilidade destas soluções. O Centro, vide anexo, reforça que, na química analítica (mais direcionado para métodos quantitativos de análise), existem diferentes formas de obter o mesmo resultado e com a mesma confiabilidade, ou seja, a estabilidade das soluções de analito e PI foram provadas durante o período de 63 dias. O que foi questionado por esta Agência é a ordem de execução, sendo certo que esta foi feita em acordo com a solicitação da própria ANVISA. Assim, esclarecido e tendo em vista a baixa relevância deste apontamento, que foi justificado e confiável, reforça-se a bioequivalência obtida entre as formulações teste e referências, que foi de $C_{máx}$ (87% a 100%) e ASC0-t (93% a 102%), com poderes estatísticos de 100 % para ambos os parâmetros avaliados. Por fim, a Empresa esclarece que, em caráter complementar e confirmatório, o Centro T&E conduzirá uma estabilidade de solução padrão para o analito e PI, seguindo todas as condições analíticas validadas, com previsão de término em 06/2022, 63 dias após início, desvinculada das análises de participantes. Com tudo isso, resta mais que claro, seguro e não tendencioso a confirmação da estabilidade das soluções padrão de analito e PI em solução utilizadas durante o estudo.

e.5) Do item 5.1.3, do Parecer Técnico nº 26/2021, emitido pela CETER - O item 5.1.3, do Parecer Técnico nº 26/2021, emitido pela CETER assim dispõe: "A empresa não cumpriu a solicitação de justificar o motivo do centro não atender ao seu próprio POP TE TC BE 081, que relata que "a proporção aceitável de voluntários que não contemplarão dois controles de qualidade será de 10% do número total de voluntários contidos no estudo." Sendo que dos 39 voluntários analisados no estudo, 25 não contemplaram dois controles de qualidade, contrariando o próprio POP do centro e nenhuma medida foi adotada pelo centro antes da exigência, já que pelo POP apenas 4 vols poderiam não contemplar dois controles de qualidade, entretanto, mais de 6x mais voluntários (25) não contemplaram o estabelecido e o estudo foi aprovado pelo centro." De acordo com as informações prestadas pelo Centro, vide anexo II do expediente nº 3027481/21-5, o descumprimento do POP TE TC BE 081 R09 ocorreu uma vez que foi seguida a normativa vigente, qual seja, a Resolução-RDC 27/2012 e seu Guia de Perguntas e Respostas Referentes à Validação de Métodos Bioanalíticos, hierarquicamente superiores ao documento interno (POP). Nota-se, ademais, que o Centro desconsiderou a frase "a proporção aceitável de voluntários que não contemplarão dois controles de qualidade será de 10% do número total de voluntários contidos no estudo", através do Relatório de Não Conformidade de código nº 016.20, apresentado no cumprimento da exigência nº 3092790/20-1. Tal frase é inviável do ponto de vista analítico por se tratar de amostras desconhecidas de participantes da pesquisa, frase esta que nunca foi adotada pelo Centro e que por este motivo foi gerado o Relatório de Não Conformidade nº 016.20. Desta forma, resta evidente a consonância com a Resolução-

RDC nº 27/2012 e com o Guia de Perguntas e Respostas Referentes à Validação de Métodos Bioanalíticos (1ª Ed. de 08/08/2016), o modo de condução da distribuição e avaliação dos controles de qualidade. Aliás, sobre o tema, esta Agência corrobora o acima colacionado, na medida em que assim fez constar na ata de reunião de 09/12/2020: (...)

No que tange ao cumprimento da exigência nº 3092790/20-1, o Centro seguiu orientações desta Agência, qual seja: (...)

Para tanto, foram assim procedidos os cumprimentos: O envio do Relatório de Não Conformidade nº 016.20 em que excluiu a frase " a proporção aceitável de voluntários que não contemplarão dois controles de qualidade será de 10% do número total de voluntários contidos no estudo" e, portanto, considera que o cumprimento ao item foi adequado. O procedimento operacional padrão POP TE TC BE 081 R15, já enviado para a Agência, seguiu no Anexo II daquela época. Cumpre lembrar que, na exigência nº 3092790/20-1, item 6, esta Agência informa que 19 (dezenove) participantes não contemplaram 2 (dois) CQs, o que diverge deste indeferimento, no qual é informado que 25 (vinte e cinco) participantes não contemplaram 2 CQs.

Portanto, não se pode perder de vista que o Centro questionou esta Agência acerca de qual é o modo correto de contabilização de participantes que não contemplaram os 2 CQs, sendo certo que, em resposta, esta Agência afirmou que o modo de contabilização de participantes com pelo menos 2 CQs adotado pelo Centro é o correto, conforme resposta ao fale conosco (2020356829) abaixo transcrita:

“Com base nas informações fornecidas pela Coordenação de Equivalência Terapêutica (Ceter), área técnica afeta ao assunto questionado, informamos que o texto de resposta do documento “Perguntas e Respostas referentes à validação de métodos bioanalíticos e à RDC 27, de maio de 2012” para a pergunta 3b inicia apresentando o procedimento que deve ser adotado e o trecho seguinte, que gerou dúvida no Centro, é uma explicação da necessidade de se adotar o procedimento anteriormente descrito. Desta forma, não se observa flexibilidade no procedimento descrito neste texto”. Conforme orientação desta Agência, vide acima, extraída da resposta ao SAT 2020356829 (08/10/2020), quando se observa uma faixa ampla em relação às concentrações obtidas para os voluntários em análise, somente e exclusivamente é permitida a inclusão de CQs adicionais em 10 % e 50% dos participantes, e o Centro adicionou o CQM1 (14,82 mcg/mL). Neste passo, durante a análise de 50% dos participantes (que se refere ao participante 22), foi avaliada a necessidade de inclusão do CQ adicional, entretanto, até o momento que era permitido, os PP atendiam o critério de 2 CQs e somente a partir do participante 35, ou seja, somente após 79% da análise dos participantes, haveria a necessidade de inclusão de CQ adicional, momento esse que não está previsto em resolução e foi confirmado através da resposta ao SAT 2020356829. Assim, mesmo tendo o Perguntas e Respostas referentes à validação de métodos bioanalíticos e à Resolução-RDC 27/2012 (1ª Ed, 2016) e o retorno ao SAT 2020356829, que corroboram com o procedimento praticado pelo Centro neste estudo, é de causar espécie a discrepância de entendimento por parte da mesma coordenação, responsável pela não retratação deste item.

Ora, se a própria Coordenação informa não poder incluir mais CQs após 50% dos participantes, não foi coerente a não retratação do item 5.1.3. E para finalizar, é imperioso destacar que, conforme esclarecido pela CETER via SAT 2020408463, a avaliação de atendimento de mínimo de 2 CQs por voluntário é feita com o participante como um todo e não isoladamente por período: (...)

O Centro aponta a conformidade dos participantes que contemplaram mais de um CQ, ou seja, durante as análises dos voluntários, em 10% dos participantes, observou-se que apenas um CQ estava dentro da faixa de concentração dos participantes e conforme permitido no guia de Perguntas e Respostas supra referido, foi inserido um CQM adicional (CQM1), com concentração teórica de 14,82 mcg/mL. Nesta esteira, após inserção desse controle adicional, até a reavaliação da necessidade de adição de mais um controle, ou seja, até 50% dos participantes (PP22), não houve necessidade de inserção de mais um controle. A partir do último participante do lote 06 (PP35), ou seja, apenas 9 participantes (23% passaram a não contemplar mais 2 CQ's, porém, nesse momento, não caberia a inclusão de controle adicional, conforme Guia de Perguntas e Respostas da RDC 27/2012 e SAT 2020356829 datado de 08/10/2020. Do total de 39 participantes analisados no estudo, somente 13 deles (...) não contemplaram 2 CQ's, uma vez que 4 (...) são referentes aos 10% das corridas iniciais, momento esse que antecede a necessidade de avaliação para inclusão de CQ adicional. A avaliação geral foi feita conforme procedimento do Centro, confirmado através do SAT 2020408463 datado de 30/11/2020, na qual, foram avaliadas as amostras de todos os períodos do mesmo voluntário e não cada período individualmente. A documentação anexa (Anexo I) comprova a relação entre os valores reais, isto é, das concentrações OBTIDAS de cada CQM1 por corrida analítica, frente às concentrações plasmáticas máximas de cada participante por tratamento, a fim de avaliar de um modo mais preciso quando em comparação à avaliação por concentração teórica. Segundo a Tabela 1

do Anexo I, foi considerado que a partir do participante 6 (10% do total de participantes) até 50 % foi demonstrado o atendimento de pelo menos 2 CQs por todos eles, alcançando resultados ainda melhores que o da concentração teórica exposto anteriormente. No total, tem-se que os participantes 35, 38, 39, 40, 41, 43 e 44 não atenderam ao mínimo de 2 CQs, ou seja, 7 participantes, correspondentes a 18% do total do grupo. Considerando os dados reais, os quais demonstram ainda mais assertividade dos valores obtidos, observa-se que o nº de participantes que não contemplaram dois controles foi ainda menor, passando de 13 (dado teórico) para 7 (dado obtido). Desta forma, o Centro concluiu que, uma vez atendido o que regulamenta a Resolução-RDC nº 27/2012, não há interpretações distintas das expostas acima que justifiquem o indeferimento do estudo de bioequivalência quando da necessidade de inclusão de controle adicional. Com base em todas estas informações, resta claro que a decisão que negou provimento ao primeiro Recurso Administrativo, vide Aresto nº 1.482, de 26 de janeiro de 2022 e com o Voto nº 008/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA merece ser retratada.

e) Considerações finais e do pedido - diante de todo o exposto a empresa requer a reconsideração/retratação da decisão que negou provimento ao Recurso Administrativo (expediente 3027481/21-5) e, por conseguinte, que seja deferido o pedido de substituição de Fabricante do IFA do medicamento similar LIPLESS (ciprofibrato 100 mg comprimido simples), protocolado sob o expediente nº 3518289/19-0, processo 25000.001800/99-55. De todo o modo, caso essa Gerência não entenda por retratar a decisão, a Empresa requer a remessa do presente Recurso Administrativo à Diretoria Colegiada para deliberação em última instância administrativa."

2.3. Do juízo quanto ao mérito

Feitas as colocações sobre as alegações da recorrente, passo à análise do mérito do presente recurso.

Início, referenciando as informações presentes na bula aprovada pela Anvisa para o Liplless® (ciprofibrato, comprimidos 100 mg - registrado como medicamento similar), trata-se de medicamento "indicado como adjunto à dieta e outros tratamentos não farmacológicos (por exemplo, exercício, redução de peso) nos seguintes casos: - tratamento de hipertrigliceridemia severa isolada - hiperlipidemia mista quando a estatina ou outro tratamento eficaz são contraindicados ou não são tolerados." (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=109740096>)

Em síntese, a classe de medicamentos fibratos é clinicamente indicada para reduzir os triglicerídeos séricos e aumentar o colesterol HDL (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8497456/>).

Cabe contextualizar que neste recurso de segunda instância foram avaliados somente os itens remanescentes que não foram retratados pela área técnica em seu Despacho nº 42/2021.

Ressalto que naquele momento a área técnica retratou-se quanto ao indeferimento relativo ao item 5.1.1, que tratava de esclarecimentos do tempo máximo de armazenamento das soluções primárias e de trabalho utilizadas nas corridas dos voluntários do estudo, uma vez que acataram os esclarecimentos apresentados pela recorrente quanto ao tempo máximo de armazenamento das soluções primárias e de trabalho do analito.

Em relação ao item 5.1.2, quanto ao descumprimento do art. 6º da RDC nº 27/2012, que estabelece que todos os ensaios de validação devam ser realizados antes da implementação do método, verifica-se que:

Em cumprimento de exigência, a recorrente relatou que o centro de bioequivalência responsável pelo estudo (T&E Analítica) esclareceu que a estabilidade das soluções foi comprovada na validação, conforme preconizava o art. 6º da RDC 27/2012, reiterando que a estabilidade das soluções foi avaliada

diariamente, devido a alinhamento com auditores da Anvisa durante auditoria realizada. Entretanto, informou que alterou o procedimento de avaliação, não sendo mais permitida a avaliação dessa estabilidade de soluções concomitantemente às análises de participantes e ao final dessas, conforme procedimento atualizado (ANEXO VIII).

No que tange à esse item (5.1.2), na peça recursal de 2ª instância, a recorrente traz os argumentos já apresentados na 1ª instância, relatando que seguiu o procedimento operacional padrão implementado pelo Centro e que esse foi devidamente avaliado nas auditorias realizadas nos anos de 2014, 2015, 2016 e 2018, não tendo tido apontamento contrário quanto ao modo de condução da estabilidade de soluções padrões.

A recorrente também alega que o procedimento POP BE 066 R20, de 29/04/2019, vigente à época do estudo, preconizava garantir que as soluções primárias e de trabalho de analito e PI se mantivessem estáveis, não havendo dúvidas quanto à estabilidade destas soluções, entendendo que houve o cumprimento integral da RDC nº 27/2012.

Entretanto, observa-se que a análise das amostras dos voluntários se iniciou em 19/8/2019 e que a análise da estabilidade de solução padrão e de trabalho refrigerada do analito e Padrão Interno (PI) foi analisada em 12/9/2019, portanto, em desacordo com a RDC nº 27/2012, vejamos:

"RDC nº 27/2012:

(...)

Art. 6º Antes da implementação de um método bioanalítico, deve ser realizada validação total.

§ 1º A validação deve conter ensaios de precisão, exatidão, curva de calibração, efeito residual, efeito matriz, seletividade e estabilidade, conforme as especificações de cada ensaio.

*§ 2º **O estudo de estabilidade de longa duração pode ser concluído após a análise das amostras em estudo, desde que iniciado antes da análise da primeira amostra.**" (grifo nosso)*

Porém, em 18/08/2022, a recorrente apresentou o aditamento à esse recurso de segunda instância, por meio do expediente nº 4573033/22-0, em que complementa as informações e apresenta a estabilidade das soluções padrão para o analito e PI, declarando que o estudo de bioequivalência não foi impactado pelas tratativas do centro.

Desta forma, sobre esse item, 5.1.2, esta Segunda Diretoria diligenciou a área técnica por meio do processo SEI nº 25351.801889/2024-71, que em apertada síntese indagamos se, diante das considerações apresentadas pela empresa por meio dos documentos SEI 2936723, 2936748 e 2936767, na peça recursal de segunda instância, o item 5.1.2 não retratado, de forma isolada, sustenta consistentemente a invalidação do estudo de bioequivalência realizado e a consequente manutenção do indeferimento da referida petição.

Em resposta ao questionamento, a CETER emitiu o DESPACHO Nº 32/2024/SEI/CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA (2948165) e DESPACHO Nº 35/2024/SEI/CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA (2957385), que em suma declara:

*"(...)informamos que os dados apresentados durante a argumentação da empresa contra o indeferimento do processo de registro, em especial pelo estudo de estabilidade de solução de 63 dias apresentado no Relatório de Complementação de Validação Bioanalítica (2936767), confirmam a estabilidade das soluções utilizadas na validação bioanalítica e no estudo de bioequivalência. Desta forma, frente aos esclarecimentos apresentados, **é possível concluir pela retratação do item 5.1.2.**" (grifo nosso)*

Após a avaliação pela área técnica da documentação apresentada, considero que **é possível a retratação do item 5.1.2**, a fim de não invalidar os dados gerados pelo estudo de bioequivalência em questão.

Em relação ao item do indeferimento fundamentado

no item **5.1.3**, concernente ao descumprimento do procedimento interno (POP TE TC BE 081 R09), a recorrente alega que seguiu a RDC nº 27/2012, pois a considerou hierarquicamente superior ao documento interno (POP).

Sobre esse item, a área técnica, não contestou o descumprimento da RDC nº 27/2012, no qual a recorrente justificou observância da normativa, em detrimento do procedimento vigente. Assim, entendo que não houve apontamento de descumprimento da legislação ou impacto na confiabilidade do resultado do estudo realizado, tratando-se apenas de inobservância do procedimento que, segundo a recorrente, não causou impacto expressivo à avaliação do estudo.

Ainda, nas orientações trazidas na resposta ao SAT nº 2020408463 (30/11/2020), a área técnica reconheceu que o entendimento aplicado pelo centro avaliador estava correto quanto a necessidade de cumprimento do Art. 47, III, Parágrafo 6º da RDC 27/2012. Contudo, pontuou que o critério de avaliação de adição de controle de qualidade adicional deveria estar descrito em POP específico, configurando assim, não conformidade de Boas Práticas.

Ainda cabe registrar que, anteriormente ao indeferimento do pedido, em reunião de 9/12/2020, a recorrente explicou que o texto do POP que seria objeto de motivação para o indeferimento tratava-se de um comando inócuo, pois amostras seriam desconhecidas, argumentando que seria um critério sem aplicabilidade na referida avaliação.

A recorrente também informa que o mencionado parágrafo foi objeto de exclusão na revisão do procedimento operacional, tanto que, no cumprimento da exigência nº 3092790/20-1, o centro avaliador seguiu orientações da Agência, com o envio do Relatório de Não-Conformidade nº 06/2020, procedendo com a exclusão da frase em questão, considerando que o cumprimento da exigência desse item foi adequado.

Assim, apesar de identificar falhas de cumprimento das Boas Práticas pelo centro avaliador, entende-se que a observância da legislação na condução do estudo é o ponto primordial, que sempre estar alinhada com o cumprimento das Boas Práticas.

Em relação aos voluntários analisados no estudo de bioequivalência, a área técnica relatou que o centro não seguiu o procedimento interno em relação ao controle de qualidade estabelecido conforme documento interno.

Na mesma linha de raciocínio acima, a área técnica cabe avaliar se o estudo contemplou a proporção aceitável de voluntários quanto ao controle de qualidade estipulado pela RDC nº 27/2012, para verificar se houve descumprimento da normativa, a fim de evitar a invalidação do estudo.

Dessa forma, persistia a necessidade de verificar conclusivamente se os dados brutos do estudo de bioequivalência apresentado estariam em consonância com a RDC nº 27/12, pois a própria CETER, em Ata de Reunião (Audiência nº 41504) de 9/12/2020, registrou que **“[...] com os dados apresentados, a CETER entende que a RDC 27/12 parece ter sido cumprida, com o descumprimento do POP, e que seria preciso cumprir o disposto nos dois documentos, pois o centro tem que cumprir seus próprios procedimentos conforme as Boas Práticas”**. (grifo nosso)

A fim de dirimir as dúvidas com relação a esse quesito e verificar o cumprimento da normativa vigente, a CETER foi consultada pela GGREC para reavaliar os dados brutos enviados no estudo, a fim de verificar se 50% das amostras realmente possuíam dois controles, conforme alegação da recorrente, avaliando-os à luz da RDC nº 27/12 (vigente à época).

Em resposta, a área técnica confirmou que houve o cumprimento da legislação no que se refere à proporção aceitável de voluntários relativos ao estabelecido quanto aos controles de qualidade. **Portanto, entende-se pela retratação desse item motivador do indeferimento.**

A Segunda Diretoria também diligenciou a CETER em relação à retratação do item 5.1.3, por meio do processo SEI nº 25351.801889/2024-71. A CETER **confirmou a retratação do item 5.1.3** por meio do DESPACHO Nº 32/2024/SEI/CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA (2948165).

Por fim, em relação à referência pela empresa de caso análogo de voto proferido na ROP nº 19/2019, o Voto nº 011/2019/2019/SEI/DIRE1/ANVISA (SEI nº 0703749) foi proferido em instância de análise recursal quanto ao indeferimento de registro de medicamento genérico, em razão de não cumprimento de exigência no prazo estipulado, a impetrante defendeu-se, alegando que o sistema eletrônico apresentava instabilidade, gerando dificuldades para o peticionamento do cumprimento de exigência.

No caso específico supracitado, a Diretoria Colegiada (DICOL) acatou o argumento da empresa diante da manifestação da Gerência-Geral de Tecnologia da Informação (GGTI), de ocorrência de falhas no sistema, impossibilitando o peticionamento. Dessa forma, julgou procedente o recurso, oportunizando à empresa o cumprimento da exigência exarada e a continuidade à análise da petição de registro. Portanto, é claro e notório que no caso citado não se trata de precedente julgado, o mérito não se relaciona com o presente recurso ora em análise, não havendo nenhuma correlação entre eles.

Faz-se necessário destacar que os dados e alegações apresentadas por meio da presente petição de recurso em segunda instância foram capazes de subsidiar a reforma da decisão anterior, tendo em vista que todos os itens motivadores do indeferimento foram devidamente retratados.

Importante citar, que o Ciprofibrato comprimidos de 100 mg faz parte da terapia medicamentos prevista no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite do Ministério da Saúde, aprovado por meio da PORTARIA CONJUNTA SCTIE/SAES/MS Nº 8, DE 30 DE JULHO DE 2019. (https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_dislipidemia_prevencaoeventoscardiovascularesepancreatite_isbn_18-08-2020.pdf ; https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/pcdt_resumido_dislipidemia.pdf e https://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2019/poc0008_07_08_2019.html)

Adicionalmente, quando a estratégia terapêutica para o paciente for a medicamentosa, especialmente com a indicação de uso de medicamento da classe do ciprofibrato, resalto que é importante favorecer o acesso a esta terapia para a reduzir os níveis plasmáticos de triglicédeos, como uma das estratégias de minimizar o risco cardiovascular.

Acrescenta-se que o insumo farmacêutico ativo deste medicamento teve o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) avaliado pela área técnica (COIFA), o que retrata a sua qualidade e o atendimento aos mais altos padrões técnicos estabelecidos pela Anvisa. O deferimento do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), se deu por meio do Parecer nº 251/2021-COIFA/GQMED/GGMED/ANVISA, expediente nº 1343040/20-8 de 30/04/2020. Assim, sempre que possível, é importante evitar interrupção do abastecimento de qualquer medicamento registrado pela Anvisa.

Por fim, na análise desse recurso, reformo a decisão anteriormente proferida, visto que houve retratação integral dos itens motivadores do indeferimento.

3. **Voto**

Pelos fatos fundamentos expostos acima, voto por **CONHECER DO RECURSO, e DAR-LHE PROVIMENTO.**

Caso aprovado, este voto, que o processo retorne a área técnica para verificação e publicação da decisão referente à petição de Substituição do Fabricante do IFA, expediente nº 3518289/19-0.

É o meu voto que submeto às considerações dessa

DICOL por meio de Circuito Deliberativo.

(Assinado Eletronicamente)

Meiruze Sousa Freitas

Diretora
Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/05/2024, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2987062** e o código CRC **2591046C**.

Referência: Processo nº
25351.900164/2024-65

SEI nº 2987062