

VOTO Nº 138/2020/2020/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.475743/2019-07

Expediente nº 1608911/20-1

Suspensão da fabricação do medicamento
NOLIPO

Empresa: Laboratório Teuto Brasileiro S/A

CNPJ: 17.159.229/0001-76

Relator: Marcus Aurélio Miranda de Araújo

1. **Relatório**

Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 1608911/20-1, pelo LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A, contra a decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) de negar provimento ao recurso sob expediente nº 2640712/19-4 contra a Resolução- RE nº 2.940, de 17/10/2019, publicada no DOU nº 203, em 18/10/2019, que determinou a suspensão da fabricação do produto NOLIPO - 15 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60 (LOTES A PARTIR DE 03/10/2016); NOLIPO - 15 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 (LOTES A PARTIR DE 03/10/2016), conforme Aresto nº 1.362, de 30 de abril de 2020, publicado no Diário Oficial da União em 4 de maio de 2020, devido a constatação de que a empresa estava fabricando o medicamento em desacordo com seu registro na Anvisa, conforme verificado no expediente nº 2169329/16-3, que trata da alteração de local de fabricação. Passemos a um breve histórico.

Em 05/08/2016, o laboratório Laboratório Teuto Brasileiro S/A, detentor de registro do medicamento Nolipo (cloridrato de sibutramina, cápsula gelatinosa dura de 15 mg), protocolizou o expediente nº 2169329/16-3 (processo de registro nº [25351.266377/2008-36](#)) relativo ao assunto Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise. Inicialmente, o medicamento tinha como local de fabricação a empresa Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, Anápolis-GO (**etapa de fabricação**) e Laboratório Teuto Brasileiro (**etapas de embalagem primária e secundária**). Por meio desse expediente, a empresa pretendia alterar a **fabricação completa do produto** para a empresa Laboratório Teuto Brasileiro S/A (Anápolis-GO).

Em 3/10/2016 essa petição de alteração de local de fabricação foi indeferida, tendo como principal motivo a realização de estudo de perfil de dissolução comparativo utilizando como comparador o medicamento de referência Biomag ao invés do próprio Nolipo na situação registrada, contrariando o preconizado pela RDC nº 48/2009, que dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências, segundo a qual:

Art. 30. As petições de Alteração ou Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

[...]

IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo entre **a condição anteriormente registrada e a nova condição**, quando aplicável; (**grifo nosso**)

Tempestivamente a requerente interpôs recurso administrativo sob expediente nº 2387639/16-8. Segundo a empresa, alternativamente foi apresentado o perfil de dissolução entre o medicamento produzido no novo local de fabricação e o referênciã porque a então fabricante do produto, Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica, manifestou o desinteresse na fabricação do Nolipo no primeiro semestre de 2012. Desde então, o Laboratório Teuto estaria trabalhando na mudança do local de fabricação para a sua própria fábrica. No entanto, mediante a situação global de proibição de comercialização da sibutramina, vários fornecedores do insumo interromperam a sua fabricação, incluindo o fabricante de fármaco registrado. Enfim, que após negociações, o fabricante registrado concordou em voltar a produzir o insumo, mas que o referido trâmite causou atraso no peticionamento.

A área técnica refutou as alegações da empresa e concluiu que não foi possível atestar semelhança entre o local aprovado e o proposto, ou seja, a prova apresentada não foi capaz de assegurar que a alteração proposta não causa alterações significativas no perfil de dissolução do produto. Ademais, destacou que o método utilizado na avaliação do perfil de dissolução não configurava como metodologia aprovada por esta Agência.

No dia 22/11/2018, a recorrente protocolizou novamente pedido substituição do local de fabricação sob expediente nº 1107681/18-0 que foi igualmente indeferido. Contra essa decisão, a empresa também interpôs recurso, sob expediente nº 2093475/19-1. Tal recurso foi extinto por perda de objeto conforme Aresto nº 1.346, de 21 de fevereiro de 2020, considerando que a petição de Alteração de Local de Fabricação medicamento de liberação convencional com prazo de análise, sob o expediente nº 2169329/16-3 ainda está em tramitação nesta Agência e versa sobre o mesmo objeto da petição indeferida.

Durante a análise do pós-registro expediente nº 1107681/18-0 a GEPRE/GGMED constatou que o medicamento estava sendo produzido no local não autorizado desde 2016 e notificou a GGFIS conforme Memorando nº 247/2019/SEI/GEPRE/GGMED/DIRE2/ANVISA. Esta última, por sua vez, abriu o dossiê investigativo contemplado pelo expediente 1999911/19-9, o qual, em seu expediente nº 2426812/19-7, **determinou a medida preventiva de suspensão de fabricação do medicamento publicada no DOU em 18/10/2019 por meio da Resolução RE nº 2.940/2019.**

Contra esse ato a recorrente interpôs recurso administrativo sob o expediente nº 2640712/19-4, tendo sido emitido Despacho de Não Retratação pela COIME/GIMED/GGFIS/ANVISA sem solicitação de retirada do efeito suspensivo. Remetido à Gerência-Geral de Recursos (GGREC), o recurso foi indeferido, conforme **Aresto Nº 1.362, de 30 de abril de 2020.**

Em 22/5/2020 a recorrente interpôs recurso administrativo em segunda instância sob expediente nº 1608911/20-1, a qual não tendo sido retratada pela GGREC passo à análise.

2. **Análise**

Em suma a recorrente alega que em **05/08/2016** protocolizou o pedido de alteração de local de fabricação de medicamento de liberação convencional com prazo de análise (expediente nº 2169329/16-3) da Empresa Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda para o Laboratório Teuto Brasileiro S/A e que Instrução Normativa nº 11/2009, vigente na época do protocolo, dispunha que, caso não houvesse manifestação contrária desta Anvisa, a recorrente poderia implementar a referida alteração 60 dias após a data de protocolização da petição, conforme a transcrição do Art. 4º, a seguir:

Art. 4º Nos casos em que a alteração ou inclusão de local de fabricação para medicamentos de liberação convencional ou medicamentos de liberação modificada não resultar em alteração de

processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, caso não haja manifestação contrária da Anvisa, poderá implementar a referida alteração ou inclusão 60 (sessenta) dias após a data de protocolização da petição.

Parágrafo único. Dentro do prazo de análise 60 (sessenta) dias, não caberá exigência, e sim, a aprovação ou reprovação da petição.

Segundo a empresa, o seu pleito foi indeferido em **03/10/2016**, sendo certo que interpôs o necessário recurso administrativo com efeito suspensivo, sob expediente nº 2387639/16-8.

De acordo com a recorrente, considerando o efeito suspensivo atribuído ao referido recurso, é certo que a decisão que indeferiu o pedido de alteração do local de fabricação não possuía eficácia jurídica o que fez com que o prazo estipulado no Art. 4º da Instrução Normativa nº 11/2009 retornasse à sua contagem e, portanto, ensejando o seu direito em implementar a referida alteração.

A empresa argumenta ainda que o recurso administrativo nº 2387639/16-8 contra a decisão que indeferiu o pedido de alteração do local de fabricação teve seu provimento parcial em 26/02/2020, por meio da publicação do Aresto nº 1.346, de 21/2/2020 (Voto nº 89/2020). Assim, uma vez que a Resolução – RE nº 2.940, de 17/10/2019 foi editada em função do indeferimento dessa petição, uma vez que essa decisão foi revogada, que a Resolução perdeu seu objeto, o que faz com que o recurso administrativo tenha seu provimento concedido.

No entanto, primeiramente, a empresa se equivoca quando se vale do prazos da IN nº 11/2009 para justificar a legitimidade da implementação da alteração pós-registro pleiteada. Segundo a IN nº 11/2009 vigente à época, **caso não houvesse manifestação contrária da Anvisa, a empresa poderia implementar a referida alteração 60 dias após a data de protocolização da petição.** A alteração de local solicitada por meio do expediente nº 2169329/16-3 em **05/08/2016 foi indeferida em 03/10/2016**, ou seja, antes dos 60 dias da data de protocolo. Dessa forma, a empresa nunca obteve autorização desta Agência para fabricar no local Laboratório Teuto Brasileiro S/A localizado no endereço VP 7D, Módulo 11, Quadra 13, Daia, Anápolis-GO.

A empresa se equivoca novamente quando considera que legalmente é possível considerar o local "aprovado" (objeto do expediente indeferido nº 2169329/16-3) devido à aplicabilidade do efeito suspensivo ao protocolar o recurso expediente nº 2387639/16-8. O efeito suspensivo do recurso não tem resultados práticos no caso em tela, em que a empresa ainda não tinha adquirido o direito de fabricar no novo local. O caso se assemelha a todo pós-registro de medicamentos que necessita aguardar manifestação favorável da Agência ou até um pedido de registro. Como o efeito suspensivo mantém o *status quo*, permanece a condição aprovada na Anvisa.

Importante destacar que, de acordo com a RDC nº 48/2009 vigente à época do protocolo do expediente nº 2169329/16-3, as alterações ou inclusões de local de fabricação do medicamento de liberação convencional só poderiam ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa e o descumprimento das suas disposições constituiriam infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

No presente caso, o Laboratório Teuto Brasileiro S/A estava fabricando o medicamento Nolipo no novo local desde 2016, inclusive não contesta tal fato, e deste então nenhuma medida cautelar havia sido tomada em relação ao produto. A ação de suspensão temporária de fabricação foi a medida adotada porque a COIME/GGFIS considerou que, como a empresa Laboratório Teuto Brasileiro S.A possui certificado de de boas práticas de fabricação para linha de produção em questão e que o produto encontra-se devidamente registrado, o referido o ato se mostra suficiente para minimizar potenciais riscos a população. Portanto, ela se mostra necessária e adequada.

Em relação aos dados de comercialização, em consulta à base de dados

IMSpmb esta Diretoria verificou que, de acordo com essa fonte, o Nolipo não foi comercializado em 2016 e 2017, tendo retomado as vendas em 2018 com pouca representatividade no mercado e nenhuma comercialização em 2020. Além disso, foi verificado que a detentora do registro notificou a descontinuação temporária de fabricação do Nolipo em 23/01/2019, que foi anuído por meio do expediente nº 0066320/19-4, por motivação comercial. Portanto, anteriormente à publicação da Resolução – RE nº 2.940, de 17/10/2019 o referido produto já estava sendo descontinuado do mercado por desinteresse comercial.

Ressalta-se que tal notificação de descontinuação não substitui o rito do processo administrativo sanitário previsto na Lei nº. 6.437, o qual tem caráter educativo e que pode resultar em penalidades aos infratores.

PRODUTO	LABORATORIO	MOLECULA	Data				
			UN_ANO_2020	UN_ANO_2019	UN_ANO_2018	UN_ANO_2017	UN_ANO_2016
⊖ REDUCTIL (ABT)	⊖ ABBOTT	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	3	4	11	18	28
⊖ PLENTY (MD7)	⊖ MEDLEY	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	0	0	1	0	5
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (MD7)	⊖ MEDLEY	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	0	0	4	2	5
⊖ VAZY (E3S)	⊖ EMS PHARMA	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	47.421	140.342	228.414	332.059	384.348
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (EUF)	⊖ EUROFARMA	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	482.361	683.556	430.353	572.935	658.430
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (A4H)	⊖ ACHE	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	189.997	695.397	1.063.542	776.373	407.624
⊖ BIOMAG (A4H)	⊖ ACHE	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	231.594	532.791	599.895	768.906	792.114
⊖ SACIETTE (GMK)	⊖ GLENMARK	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	0	4	45	4.135	14.427
⊖ SLENFIG (TNT)	⊖ TORRENT	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	16.578	51.783	87.635	167.348	162.518
⊖ SIBUS (EUF)	⊖ EUROFARMA	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	149.515	400.096	440.764	562.887	580.266
⊖ NOLIPO (TTB)	⊖ TEUTO BRASILEIRO	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	0	132	1.239	0	0
⊖ SIGRAN (GM2)	⊖ GERMED PHARMA	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	13.717	34.850	37.995	24.800	15.235
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (NQA)	⊖ NOVA QUIMICA	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	45.139	60.244	112.927	50.706	15.823
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (E3S)	⊖ EMS PHARMA	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	66.170	168.615	158.412	125.183	210.890
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (GM2)	⊖ GERMED PHARMA	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	16.993	53.226	36.505	13.936	4.172
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (LG6)	⊖ LEGRAND	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	62.838	49.154	26.154	15.809	30.376
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (TTB)	⊖ TEUTO BRASILEIRO	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	862	183.698	214.062	179.960	12.536
⊖ GRECE (SP0)	⊖ SUPERA RX	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	15.708	54.373	53.961	17.611	0
⊖ CLO SIBUTRAMINA MG (TNT)	⊖ TORRENT	SIBUTRAMINA CLORIDRATO	2.321	0	0	0	0
Total Geral			1.341.217	3.108.265	3.491.919	3.612.668	3.288.797

Quanto ao deferimento parcial do recurso de alteração de local de fabricação, expediente nº 2387639/16-8, a GGREC conheceu do recurso e deu-lhe parcial provimento somente para que o processo retornasse à área técnica da Gerência- Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos para a análise da validação e do laudo analítico, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 89/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Portanto, ainda não houve decisão favorável da Anvisa quanto ao novo local de fabricação.

Esta relatoria também identificou que o Laboratório Teuto Brasileiro S/A possui registro para o medicamento genérico Cloridrato de Sibutramina Monoidratada nas mesmas apresentações do Nolipo, ou seja, cápsulas gelatinosas duras de 15mg, relacionado ao processo nº 25351.099702/2009-60, do qual foi detectada venda no IMSpmb desde 2016 até 2020. Para esse produto a empresa também protocolizou pedido de alteração de local de fabricação nos mesmos termos daquele do Nolipo já descrito, e ele foi igualmente indeferido. O recurso referente a essa petição, expediente nº 2387527/16-6, teve o mesmo encaminhamento do recurso supra mencionado do Nolipo, ou seja, provimento parcial para retorno à área técnica. Para o referido produto foi determinado Recolhimento - Suspensão - Comercialização, Distribuição, Fabricação, Uso do medicamento, conforme Resolução RE nº 1.894 de 15/07/2019 (expediente nº [0529491/19-6](#)). Para essa decisão a empresa também protocolizou recurso administrativo que está fase de análise, sob expediente nº 0633139/19-4. Desse modo, é importante que o referido recurso não se afaste deste, para que a Diretoria Colegiada não tome decisões distintas para o mesmo caso.

Considerando que a Resolução – RE nº 2.940, de 17/10/2019, conforme expediente nº 2426812/19-7, não perdesse o seu objeto, nem fora revogada; considerando que a recorrente reiterou as argumentações apresentadas nos recursos de 1ª e 2ª instâncias e como inexistem fatos novos que justifiquem a reforma da decisão da GGREC, entendo que o recurso de 3ª instância não deve prosperar.

3. Voto

Diante do exposto posiciono-me por NEGAR PROVIMENTO ao recurso, mantendo a decisão do Aresto nº 1.362, de 30 de abril de 2020



Documento assinado eletronicamente por **Marcus Aurelio Miranda de Araujo, Diretor Substituto**, em 04/08/2020, às 14:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1099536** e o código CRC **7EA944A9**.

Referência: Processo nº 25351.922877/2020-56

SEI nº 1099536