

**VOTO Nº 35/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo Datavisa nº: 25351.733620/2017-26

Expediente nº 0870407/21-0

Empresa recorrente: DKT do Brasil Produtos de Uso Pessoal Ltda.

Analisa recurso de 2ª instância interposto em face ARESTO nº 1.410, de 4/02/2021, publicado no DOU nº 25, de 5/02/2021.

Área responsável: CRES1/GGREC

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

## 1. **Relatório e Análise**

Faço referência ao recurso administrativo sob expediente nº 0870407/21-0 em face do ARESTO nº 1.410, de 04/02/2021, publicado no DOU nº 25, de 5/02/2021, interposto pela empresa DKT do Brasil Produtos de Uso Pessoal Ltda, frente a decisão da Gerência-Geral de Recursos (GGREC), na 3ª Sessão de julgamento ordinária, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 410/2020/CRES1/GGREC/ GADIP/ANVISA.

Em 28/12/2017, a empresa submeteu petição de Registro de forma farmacêutica nova no país do medicamento novo sob expediente nº 2327218/17-0, LEVOPLANT (levonogestrel, implante), a qual teve emissão da Notificação de Exigência nº 2167724/19-7. Esta petição foi indeferida e publicada a Resolução RE nº 285, de 4/02/2019.

A requerente interpôs recurso administrativo, expediente nº 0193445/19-7, que resultou na emissão do Parecer Técnico de Retratação nº 017/2018/COINC/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, com posição favorável em virtude da documentação submetida não havia sido analisada por completo, apesar de ter havido inconsistências nas declarações apresentadas pela empresa. Nesse momento, a empresa também foi comunicada da reabertura da análise técnica da petição.

Como resultado desta reabertura da análise técnica a petição, foi novamente indeferida e esta decisão foi publicada por meio da Resolução RE nº 1.047, de 9/04/2020.

A empresa tomou conhecimento do indeferimento por meio do Ofício nº 1062944201, e interpôs recurso administrativo contra a decisão em 07/08/2020, sob o expediente nº 2622111/20-7.

Assim destaco os motivos de indeferimento:

*"O principal motivo para o indeferimento deste pleito se deve à conclusão de que o balanço benefício-risco não é favorável, pois, considerando que o medicamento não visa ao tratamento de uma condição ou doença específica, e diante de uma menor eficácia e*

um pior perfil de segurança frente às alternativas disponíveis no Brasil, não se justifica o registro do produto.

Após avaliação dos dados apresentados, foi pressuposto que há um problema possivelmente relacionado à manufatura ou ao material utilizado no implante que interferiu na eficácia e na segurança do LEVOPLANT™. A eficácia demonstrada pelo novo medicamento no estudo principal de fase III FHI 360 nº 10242 foi menor do que as alternativas de contraceptivos de longa duração que estão disponíveis no mercado brasileiro, e os riscos foram aumentados diante da alta taxa de ocorrência de rompimentos quando comparado a outro dispositivo subdérmico registrado na Anvisa.

O objetivo primário do estudo FHI 360 nº 10242 foi avaliar a eficácia contraceptiva do Sino-implant (II) durante 4 anos de uso (conforme declarado na documentação apresentada, o LEVOPLANT™ é um dos vários nomes comerciais registrados para o Sino-implant (II)). O principal objetivo de eficácia foi estimar o índice de Pearl (número de gestações por 100 mulheres-ano) durante o período de quatro anos de uso do Sino-implant (II).

Nos 3 primeiros anos de uso dos implantes, foram relatadas 2 gravidezes no grupo de usuárias do Sino-implant (II) e nenhuma no grupo de usuárias de Jadelle®. No quarto e no quinto anos de uso dos implantes, houve 9 gravidezes entre as usuárias do Sino-implant (II) e nenhuma entre as usuárias do Jadelle®. O índice de Pearl no ano 1 foi de 0,00 (IC95%: 0,00 - 0,79), no ano 2 foi de 0,28 (IC95%: 0,01 - 1,55),

no ano 3 foi de 0,34 (IC95%: 0,01 - 1,92) e no ano 4 chegou a 3,54 (IC95%: 1,53 - 6,97). O índice estimado para os anos 1 a 4 combinados foi de 0,74 (IC95%: 0,36 - 1,37).

O comitê independente de monitoramento de dados e de segurança poderia fazer recomendações para modificar ou interromper o estudo se o índice de Pearl para o novo medicamento se tornasse inesperadamente alto, e foi o que aconteceu. Foi recomendado o truncamento do acompanhamento aos 48 meses.

Após avaliação dos resultados deste estudo, pode-se observar que o novo produto pleiteado apresentou uma eficácia inferior à de outros métodos contraceptivos de longa ação atualmente comercializados no

Brasil, por exemplo o IMPLANON NXT®, que consiste em um implante de etonogestrel aprovado para uso por até 3 anos, e apresentou uma taxa geral de gravidez durante um período de comercialização de nove anos de 0,049 por 100 implantes vendidos (índice de Pearl estimado = 0,031 com base em todas as gestações relatadas). Ao contar apenas as falhas do método contraceptivo, a taxa de gravidez foi de 0,010 por 100 implantes vendidos (índice de Pearl estimado = 0,006).

Ademais, as médias geométricas das concentrações totais de levonorgestrel entre Sino-implant (II) e Jadelle® no estudo FHI 360 nº 10242 foram equivalentes entre os grupos no mês 12, mas diferiram significativamente a partir de então, com concentrações 19%, 22% e 32% menores no grupo do Sino-implant (II) nos meses 24, 36 e 48, respectivamente ( $p < 0,001$  em cada ponto de tempo).

Quanto à segurança, uma vez que o levonorgestrel é um fármaco já registrado mundialmente há um tempo e para o qual se tem certo conhecimento, a principal preocupação que surgiu após a avaliação da documentação apresentada foi devido à maior porcentagem de rompimento de implantes durante o procedimento de remoção no grupo do Sino-implant (II) do que no grupo do Jadelle®. Uma das razões possíveis identificadas para a alta taxa de quebra foi o não cumprimento às instruções de remoção fornecidas pelo fabricante do Jadelle®, que também foram usadas para a remoção do dispositivo de Sino-implant (II) no estudo. Após o retreinamento da equipe, houve uma redução do número de rompimento de implantes, mas ainda assim a taxa referente ao período total do estudo foi substancialmente superior para o Sinoimplant (II) em relação ao Jadelle (16,3% vs. 3,1%;  $p < 0,001$ ). Além disso, 13 de 487 remoções documentadas para o Sino-implant (II) (2,7%) exigiram uma segunda visita clínica para garantir que o implante fosse completamente removido, comparado a 0 de 133 remoções de Jadelle® ( $p = 0,08$ ).

Nas análises exploratórias adicionais dos dados finais do estudo não foram identificadas quaisquer correlações para os rompimentos, a não ser, conforme o julgamento do investigador principal, que as hastes do Sino-implant (II) eram mais frágeis que as do Jadelle®. Uma vez que este problema relacionado à segurança do medicamento foi observado no estudo clínico, que é realizado em um ambiente controlado, estimase que na prática clínica a proporção de ocorrência de rompimentos poderia ser excessiva, com consequências desconhecidas e que trazem risco para as usuárias.

Para fins de comparação indireta, no estudo da Organização Mundial de Saúde que comparou o Jadelle ( $n = 997$  mulheres) ao Implanon/Nexplanon ( $n = 995$  mulheres), a taxa

de quebra dos implantes foi de 2,2% para o Jadelle e de 0,4% para o Implanon, mostrando que os demais implantes têm taxa de quebra no mínimo 4 vezes menor do que o Sino-implant (II).

As conclusões feitas pela Coordenação de Inovação Incremental estão em concordância com a avaliação que foi feita pela consultoria externa, que se manifestou pelo indeferimento do pleito diante da ausência de vantagens ao realizar o balanço de benefícios e riscos.

Por fim, declaramos que não foi emitida exigência referente à análise de segurança e eficácia desta petição porque o processo havia sido indeferido em 04/02/2019 e, em 01/03/2019, foi protocolado recurso administrativo, momento no qual a empresa teve a oportunidade de apresentar dados atualizados e o que foi apresentado foi insuficiente para modificar a conclusão da área.

Outras não conformidades Destacamos ainda que a requerente não protocolizou o aditamento de Plano de Farmacovigilância/Plano de Minimização de Riscos diretamente à Gerência de Farmacovigilância (GFARM). Na documentação apresentada no aditamento para avaliação de segurança e eficácia, há uma justificativa segundo a qual a DKT do Brasil ainda não possui nenhum medicamento registrado e em comercialização no país, razão pela qual ainda não possui equipe e sistema de farmacovigilância implementados. Foi declarado que estão cientes da necessidade e da importância deste serviço e que foram mapeadas empresas terceiras, qualificadas e em condições de prestar esse serviço tão logo seja aprovado o primeiro medicamento DKT para venda no mercado brasileiro. A empresa se comprometeu a enviar no momento da aprovação do registro do seu primeiro medicamento, à área de farmacovigilância desta agência, nos termos em que rege a lei, um plano completo de farmacovigilância e de minimização de riscos se aplicável.

Nesse mesmo documento há uma proposta de Plano de Farmacovigilância para o Brasil, de 18/12/2017. Foi apresentado também o Plano de Farmacovigilância da fabricante do medicamento, Shangai Dahua Pharmaceutical, de dezembro de 2016. Ocorre que, conforme previsto no inciso III do art. 30 da RDC 60/2014, a apresentação do Plano de Farmacovigilância adequado à nova forma farmacêutica é documento obrigatório na solicitação de registro de nova forma farmacêutica, e de acordo com o art. 13 da mesma resolução, a documentação referente ao plano de farmacovigilância, nas condições em que este é requerido pela resolução, deve ser protocolada por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos.

Informamos que em função do indeferimento por falhas de segurança e eficácia, o cumprimento de exigência submetido via Exp. 0128650/20- 6, em 14/01/2020, não foi avaliado por essa Gerência. Dessa forma, a análise de tecnologia farmacêutica do produto não foi realizada de forma completa.

Ademais informamos que o cumprimento de exigência do expediente no. 0846919/18-9 de aditamento de bula, rotulagem e nome comercial não teve o seu cumprimento de exigência analisado pela Coordenação de Registro de Medicamentos de Menor Complexidade, Bula e Rotulagem (CRMEC)."

Importante registrar que a recorrente DKT do Brasil Produtos de Uso Pessoal Ltda. rebate todos os pontos descritos no Ofício de Indeferimento mantendo as alegações e apresentando os mesmos documentos de suporte que foram avaliados e discutidos em fase recursal de 1ª instância e repisados no Voto nº 410/2020/CRES1/GGREC/ GADIP/ANVISA.

Reforço que o principal motivo para o indeferimento do pleito foi motivado pelo balanço benefício-risco não favorável, o que significa dizer que a documentação apresentada relativa à segurança e eficácia foi reprovada tanto pela área técnica assim como pela consultoria *ad hoc*. Saliento que, na referida documentação, o estudo (Bahamondes) mencionado pela empresa não foi avaliado o medicamento objeto da petição LEVOPLANT. Referente a eficácia, foi constatado que o índice de Pearl no estudo FHI 360 nº 10242, identificaram que a eficácia do produto em questão era inferior à de outros métodos contraceptivos de longa ação atualmente comercializados no Brasil, ou seja, a probabilidade de gravidez não desejada ao utilizar o LEVOPLANT é maior do que de outros produtos já registrados. Além disso, constataram que os produtos avaliados eram equivalentes entre os grupos no mês 12. Entretanto, nos meses subsequentes, os grupos do Sino-implant (II) apresentaram concentrações de levonorgestrel 19% (24 meses), 22% (36 meses) e 32% (48

meses) menores em relação ao comparador, aumentando o risco de gravidez na medida em que o nível da concentração diminui. Dessa forma, foi evidenciada a inferioridade de eficácia do LEVOPLANT.

Outro ponto a ser destacado da avaliação do dossiê se refere a segurança em relação às hastes de implante, durante o estudo, observou-se uma alta taxa de ruptura dos implantes que, mesmo após o retreinamento da equipe, a taxa continuou elevada em relação ao comparador Jadelle. Logo, infere-se que esse acontecimento esteja diretamente relacionado à qualidade das hastes, o que traria risco à saúde das usuárias. Este problema relacionado à segurança do medicamento foi observado no estudo clínico, que é realizado em um ambiente controlado, assim da avaliação técnica se depreende que, na prática clínica, a proporção de ocorrência de rompimentos poderia ser excessiva, com consequências desconhecidas e que trariam risco para as usuárias.

Merece destaque ainda o conflito identificado com relação à duração de uso pretendida, a recorrente alegou que o prazo a ser considerado seria de 3 anos e não 4 anos. No entanto, mesmo que os dados fossem avaliados considerando o prazo de 3 anos, a conclusão relacionada ao perfil benefício-risco, respaldado por dados de qualidade e segurança não seria alterada. Acrescenta-se ainda o agravante que a documentação apresentada no processo apresenta informações conflitantes sendo constatada a inconsistência das informações entre as documentações apresentadas pela empresa para avaliação das diferentes áreas da ANVISA e verificado que a duração de uso pretendida apresentada para avaliação de segurança e eficácia seria de 4 anos.

Desde modo, esta Segunda Diretoria, entende que não há informações adicionais que agreguem subsídios técnicos capazes de reverter o julgamento da área técnica.

Ademais, em razão do necessário controle de legalidade dos atos administrativos, ao exame dos autos do processo, entende pela ausência de atos ilegais, fatos novos ou circunstâncias relevantes suscetíveis de justificar a reconsideração ou revisão da decisão ora recorrida.

Destarte, os fatos descritos estão bem afeiçoados à norma invocada, não tendo vindo aos autos qualquer justificativa legalmente admissível, razão pela qual tem-se como violadas as normas sanitárias coligidas.

Sem perder de vista o ônus dessa instância julgadora, de proferir nova decisão de forma motivada, em estrita observância ao que dispõe a Lei do Processo Administrativo Federal, o Código de Processo Civil, DECLARO que MANTENHO a decisão recorrida pelos seus próprios fundamentos.

Como se infere o § 1º do Art. 50 da Lei nº 9.784/1999 autoriza a declaração de concordância com fundamentos de anteriores decisões, situação que se amolda ao caso em análise, motivo pelo qual passam as razões de INDEFERIMENTO do ARESTO nº 1.410, de 04/02/2021, publicado no DOU nº 25, de 5/02/2021, a integrar absolutamente, este ato.

Pelo exposto, mantenho o Aresto recorrido pelos seus próprios fundamentos, adotando-os integralmente ao presente voto, razão pela qual CONHEÇO do recurso e NEGOLHE PROVIMENTO mantendo-se irretocável a decisão recorrida.

## **2. Voto**

Diante do exposto, decido por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo.

É o meu voto que submeto às considerações dessa DICOL.

Por fim, solicito a inclusão do mesmo em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 29/09/2022, às 11:37, 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 **2072363** e o código CRC **9BC11662**.

Referência: Processo nº 25351.915940/2022-60

SEI nº 2072363