

VOTO Nº 114/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo Datavisa nº 25000.018533/99-55

Expediente nº 4426243/20-3

Empresa: VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Assunto da Petição: Recurso Administrativo de 2^a Instância.

Estudo de bioequivalência reprovado.
Indeferimento das petições de Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no País e de Renovação de Registro.

VOTO por negar provimento ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 4426243/20-3 pela empresa Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda., em desfavor das decisões proferidas pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 27^a Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 08/07/2020, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER dos recursos interpostos sob os expedientes nº 0140445/15-8 e nº 0137995/15-0 e NEGAR-LHES PROVIMENTO, acompanhando as posições das relatorias descritas nos Votos nº 195/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e nº 196/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Em 02/02/2015, foram publicadas em DOU, as Resoluções - RE nº 303 e 304, de 30/01/2015, por meio da qual as petições de Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no País e de Renovação de Registro, referentes ao medicamento REUMOTEC, foram indeferidas.
3. A recorrente tomou conhecimento dos fatos que motivaram os referidos indeferimentos por meio dos ofícios eletrônicos nº 0037029151 e 0037039158, enviados em 02/02/2015 e lidos pela empresa na mesma data.
4. A recorrente, em 12/02/2015, por meio dos expedientes nº 0140445/15-8 e 0137995/15-0, interpôs recursos administrativos contra essas decisões de indeferimento.
5. Foram emitidos dois Despachos de Não Retratação em 12/05/2015, por meio dos quais a área técnica não reconsiderou as decisões de indeferimento das petições de renovação de registro e de inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país referentes ao medicamento REUMOTEC.
6. Em 16/07/2020, a GGREC enviou à recorrente os motivos que ensejaram o não provimento aos recursos de 1^a instância, por meio dos ofícios Eletrônicos nº 2308758207 e nº 2308759205, os quais foram acessados em 17/07/2020.
7. Em 14/12/2020, a recorrente interpôs apenas um recurso em 2^a instância, sob o expediente nº 4426243/20-3, contra ambas as decisões.

II. ANÁLISE DE ADMISSIBILIDADE

8. Nos termos do art. 6º da Resolução – 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.
9. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da supracitada resolução que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado.
10. Entretanto, para avaliação do juízo de admissibilidade, deve-se levar em consideração os prazos recursais estavam suspensos, em decorrência da publicação da Resolução - RDC nº 355/2020, retornando a contagem do prazo após a revogação da referida resolução por força da Resolução - RDC nº 433/202, que entrou em vigor em 01/12/2020.
11. Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento da notificação da decisão em 17/07/2020, por meio do Ofícios nº 2308758207 e nº 2308759205, durante a vigência da Resolução - RDC nº 355/2020, quando os prazos estavam suspensos e protocolou o presente recurso em 14/12/2020, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.
12. 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.

III. MOTIVOS DO INDEFERIMENTO

13. Segue abaixo transcrição da motivação de indeferimento:

"O estudo de bioequivalência de código nº PBIO 120/09 foi reprovado pela coordenação de equivalência terapêutica, através do parecer técnico nº 315/2014.

O indeferimento se deu porque mesmo o estudo apresentando valores aceitáveis para ser considerado bioequivalente, não foi apresentado o estudo de estabilidade de longa duração das amostras, descumprindo os itens 3.9.1 e 3.9.4 da RE 899/2003, vigente na época. O estudo continua sendo necessário na legislação atualizada, conforme texto da RDC nº 27/2012, no Art. 6º, incisos 1º e 2º:

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.

Questionada pela coordenação responsável em 24/11/2014 sobre a apresentação do estudo em questão para validar a bioequivalência, a empresa respondeu que buscou o estudo de estabilidade de longa duração (ELD) referente à validação e que o mesmo não foi realizado. Tendo em vista que a primeira internação dos voluntários ocorreu em 31/07/2010 e a última análise de voluntários em 12/11/2010, o teste de estabilidade de longa duração deveria ter sido feito com o mínimo de 104 dias e a empresa tem o prazo máximo de 90 dias para resposta a eventuais exigências, conforme art. 6º da RDC nº 204/2005, mesmo que se exarasse uma exigência a empresa não teria tempo hábil para realizar o ELD dentro do prazo legal.

Diante da reprovação do estudo não se aplica falar em análise técnica de outros anexos do dossiê enviado pela empresa, uma vez que estes últimos, ainda que estejam em máxima conformidade legal e científica, por si sós não são provas documentais bastante para a satisfação da qualidade do produto e a segurança sanitária que dela se pressupõe. Ademais, a bioequivalência foi realizada com a nova forma farmacêutica solicitada sob o expediente 340758/10-6 na data de 30/04/2010, forma essa que iria substituir a atual, para qual se protocolou o cancelamento em 08/12/2010, sob o expediente 968227/10-9, petição que será então encerrada. Dessa forma, a bioequivalência apresentada não respalda a apresentação atualmente registrada, nem a que se pretendia registrar em substituição de

forma que não é possível garantir a qualidade do medicamento.

Assim, deu-se que a análise ora realizada é suficiente para uma conclusão assertiva sobre o pleito e que não há razoabilidade para a emissão de uma exigência pela GEPRE, posto que o que salta aos olhos, como motivo contundente, é o que já é de notória publicidade, tanto na legislação anterior quanto na atual, não havendo espaço para a alegação de desconhecimento.”

IV. ALEGAÇÕES DA RECORRENTE NO RECURSO ADMINISTRATIVO

14. Antes de entrar no mérito da decisão combatida, a recorrente discorreu sobre alguns pontos iniciais.
15. Informou que conforme acordo setorial assinado entre o Setor Químico Farmacêutico e a Agência Reguladora, datado de 19/11/2013 ficou estabelecido que uma petição de renovação somente seria passível de indeferimento sumário na seguinte situação que transcrevemos abaixo:

“INDEFERIMENTO SUMÁRIO - serão objeto de indeferimento sumário os processos nos quais se constate a ausência de documentos, informações ou procedimentos expressamente exigidos em normas regulatório-sanitárias vigentes. No caso de divergência de interpretação das normas o peticionante receberá exigência para dirimir eventual divergência quando couber.”

16. Salientou que não houve nenhuma omissão de documentos em descumprimento das normas regulatórias-sanitárias vigentes a época.
17. Ressaltou que a decisão de indeferimento sumário traz sérios prejuízos à empresa e aos consumidores finais, provocando ainda prejuízo à livre concorrência de mercado.
18. Esclarece que atualmente, são comercializadas apenas 9 marcas de medicamentos similares para este fármaco, entre elas o REUMOTEC. Cita o Tilatil - Mylan (Referência), Teflan - União Química, Tenoxil - Medquímica, Tenocan - Eurofarma, Tilonax - Cifarma, Tiloxican- Sandoz, Tiloxineo - Brainfarma e o Titenil - Geolab, ou seja, a saída do produto do mercado reduziria as opções para a classe médica e consumidor final.
19. Acrescenta que ao analisar o mercado de genéricos, percebe que está concentrado em apenas 8 marcas, em sua maioria, detentores, também, de registros de medicamentos similares.
20. Destacou que foram gastos mais de meio milhão de reais apenas em estudos científicos, visando comprovar a eficácia deste medicamento, por um centro devidamente reblado pela ANVISA.
21. Esclareceu que o medicamento está no mercado há mais de 20 anos, sem que exista sobre ele nenhuma queixa sequer, seja junto ao SAC da empresa ou junto aos órgãos de farmacovigilância, ou seja, pode afirmar sem sombra de dúvidas que sua qualidade é garantida não só pela perenidade de mercado, pela satisfação de seus consumidores, mas também pelo conjunto de documentos probatórios apresentados no processo de renovação.
22. Após abordar essas questões preliminares, a recorrente iniciou manifestação em relação ao mérito, ressaltando que, o estudo de BIOEQUIVALENCIA está APROVADO e a omissão do estudo de estabilidade sobre a amostra não é por si só capaz de descharacterizar esta verdade, o estudo apresentado está APROVADO, garantindo a ação terapêutica a que o mesmo se propõe. Uma simples exigência, mecanismo legal, poderia ter complementado e esclarecido esta questão.
23. Alega que comprovou que o produto tem qualidade e é seguro a o consumidor final.
24. Frisou que o estudo de BIOEQUIVALENCIA apresentado foi realizado em um Centro de pesquisas renomado e devidamente credenciado por esta Instituição, alertando para o fato

- da impossibilidade de penalizações por ações de outrem.
25. Alega que não pode ser penalizada por fato de terceiro, quando de sua parte, não descumpriu com nada de seu dever e impossibilidade juridicamente de agir, como no caso presente.
26. Também a recorrente afirmou que, por questão de justiça, os fatos apresentados por si só já seriam suficientemente fortes para que esta respeitável Agência revise e reconsidere o seu posicionamento, exarando assim, com o devido amparo legal, uma exigência para complementação do único item considerado não conforme e motivador deste indeferimento, que para nós se apresenta de forma grave, injusta e causadora de danos irreparável para nossa empresa.
27. Especificamente, quanto ao estudo de estabilidade, ponderou que a forma sumária que se deu o indeferimento, faz letra morta ao texto da Resolução - RDC 204/2005, que indica ser obrigatório que todas as exigências ou questionamentos, de qualquer natureza, sejam encaminhados diretamente à empresa detentora do processo, através de seu responsável legal, por meio eletrônico e nos autos, não há isso, ao contrário, há expressa menção que a apuração sobre a existência ou não de estudo de longo prazo foi apurada junto a terceiro, por intermédio de uma simples ligação telefônica feita a quem não de direito, em total desacordo com o preconizado na referida RDC.
28. Foge aos padrões, a indagação por e-mail a um terceiro, para averiguação deste estudo de longo prazo e fere as diretrizes da Resolução - RDC 204/2005, inclusive no que tange à determinação de exigências possíveis de emissão.
29. Para demonstrar que as amostras do estudo em questão apresentam estabilidade suficiente para sustentar o resultado final de bioequivalência e considerando o amparo legal previsto na Resolução - RDC nº 05/2014, em seus artigos 1º, 2º e 3º, transcritos abaixo, que nos possibilitam trazer para este recurso documentos e dados complementares visando elucidar o ponto em questão, foi repetida em 05/02/2015 a análise em amostras de retém, cujos resultados foram comparados com os obtidos originalmente à época e, após a comparação, constatou-se que os desvios (%) foram menores que 15% em todas as amostras.
30. Corroborando, portanto, que mesmo após 1650 dias de congelamento à -80ºC, tendo em vista que a primeira internação dos voluntários ocorreu em 31/07/2010, as amostras de voluntários permaneceram estáveis.
31. Considerando ainda a obrigatoriedade de apresentação do ensaio da ELD com o mínimo de 104 dias, foram congeladas amostras de CQB e CQA no dia 03/12/2014, que permaneceram congeladas até o dia 17/03/2015, data em que foram analisadas, perfazendo um total de 105 dias de congelamento, demonstrando assim que as amostras permaneceram estáveis pelo período igual ao da realização do estudo PBIO 120/09.
32. Assim, diante dos argumentos apresentados, a recorrente solicita o deferimento das petições de renovação de registro e de inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país referentes ao medicamento REUMOTEC.

V. ANÁLISE DO MÉRITO

33. Inicialmente, cabe destacar parte dos Votos nº 195 e 196/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, por meio dos quais os recursos interpostos em 1ª instância contra os indeferimentos das petições de renovação de registro e de inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país referentes ao medicamento REUMOTEC foram conhecidos, porém, não providos.
34. Depreende-se dos indeferimentos das petições já mencionadas e dos votos proferidos, que o estudo de bioequivalência de código PBIO 120/09 foi reprovado por meio do Parecer Técnico nº 315/2014 em razão da ausência do estudo de estabilidade de longa

duração das amostras:

O motivo que levou ao indeferimento da petição ora analisada foi a reprovação do estudo de bioequivalência de código n° PBIO 120/09, em parecer fornecido pela Coordenação de equivalência terapêutica, através do parecer técnico n° 315/2014.

O indeferimento se deu porque mesmo o estudo apresentando valores aceitáveis para ser considerado bioequivalente, não foi apresentado o estudo de estabilidade de longa duração das amostras, descumprindo os itens 3.9.1 e 3.9.4 da RE n° 899/2003, vigente na época. O estudo continua sendo necessário na legislação atualizada, conforme texto da RDC n° 27/2012, no Art. 6º, incisos 1º e 2º.

35. Some-se o seguinte trecho dos ofícios nos quais continham o motivo de indeferimento das petições referentes ao medicamento REUMOTEC:

Questionada pela coordenação responsável em 24/11/2014 sobre a apresentação do estudo em questão para validar a bioequivalência, a empresa respondeu que buscou o estudo de estabilidade de longa duração (ELD) referente à validação e que o mesmo não foi realizado. Tendo em vista que a primeira internação dos voluntários ocorreu em 31/07/2010 e a última análise de voluntários em 12/11/2010, o teste de estabilidade de longa duração deveria ter sido feito com o mínimo de 104 dias e a empresa tem o prazo máximo de 90 dias para resposta a eventuais exigências, conforme art. 6º da RDC n° 204/2005, mesmo que se exarasse uma exigência a empresa não teria tempo hábil para realizar o ELD dentro do prazo legal.

36. Assim, conforme constam nos citados votos, a Resolução - RE n° 899/2003, por meio da qual foi publicado o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, previa, na fase de validação pré-estudo, a realização do estudo de estabilidade de longa duração, pormenorizando parâmetros para sua realização, forma de condução e de análise.
37. Não obstante a indispensabilidade da realização do estudo de estabilidade, solicitado para validar a bioequivalência apresentada, a recorrente não o apresentou, subsistindo, portanto, o motivo de indeferimento das petições de renovação de registro e de inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país para o medicamento REUMOTEC.
38. Quanto à alegação da recorrente de que não poderia ser “penalizada” porque contratou um centro habilitado para condução do estudo, consigne-se que, na qualidade de patrocinadora do estudo, não há como eximir sua responsabilidade de apresentar documentos que atendam à legislação sanitária.
39. No que se refere à alegação de indeferimento sumário pela recorrente, frise-se que a emissão de exigência por parte das unidades organizacionais desta Agência Reguladora não é obrigatória, tratando-se de faculdade, sendo efetivada quando há necessidade de esclarecimento sobre determinado ponto, conforme disposto na Resolução - RDC n° 204/2005:

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

(...)

V - Exigência - providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA;”

40. Ainda, conforme já citado, mesmo que tivesse sido exarada exigência, a recorrente não teria tido tempo hábil para cumprimento, isto é para realização de um estudo de estabilidade em 90 dias.
41. Portanto, verifica-se que o indeferimento se deu porque não foi apresentado o estudo de estabilidade de longa duração das amostras utilizadas no estudo de bioequivalência, descumprindo os itens 3.9.1 e 3.9.4 da RE n° 899/2003, vigente na época.

“3.9.1. Considerações específicas relevantes

Para a realização do estudo de estabilidade devem ser observados os parâmetros de exatidão, precisão, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, especificidade, limite de variação e robustez, previamente validados.

A estabilidade do fármaco em líquidos biológicos depende de suas propriedades químicas, da matriz biológica e do material de acondicionamento utilizado. A estabilidade determinada para um tipo de matriz e de material de acondicionamento específico não pode ser extrapolada para outros.

As condições de realização dos ensaios de estabilidade devem reproduzir as reais condições de manuseio e análise das amostras.

Deve ser avaliada a estabilidade do analito durante a coleta e manuseio da amostra, após armazenagem de longa duração (congelamento) e curta duração (à temperatura ambiente), após ciclos de congelamento e descongelamento e nas condições de análise. Deve-se incluir também avaliação da estabilidade do analito nas soluções padrão, preparadas com solvente apropriado em concentrações conhecidas. As determinações de estabilidade devem utilizar um conjunto de amostras, preparadas a partir de uma solução estoque recente do fármaco em análise, adicionado à matriz biológica isenta de interferência.

(...)

3.9.4. Estabilidade de longa duração

3.9.4.1. O tempo de armazenamento para o estudo de estabilidade de longa duração deve exceder o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra e a análise da última, de acordo com o cronograma apresentado no protocolo de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

3.9.4.2. A temperatura utilizada no ensaio deve reproduzir a recomendada para armazenamento das amostras, normalmente igual a -20 °C.”

42. Destaca-se que apesar da legislação anterior encontrar-se revogada, o estudo continua sendo necessário, conforme legislação vigente, a Resolução - RDC nº 27/2012.

VI. CONCLUSÃO

43. Diante do exposto, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao presente recurso.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 23/03/2022, às 17:09, 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 **1822470** e o código CRC **AD93BE2C**.