

VOTO Nº 151/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.376957/2019-93

Expediente nº 0166840/21-1

Analisa o recurso administrativo em 2ª instância, expediente nº 0166840/21-1 contra o indeferimento da petição de registro do medicamento similar Thyolcox (tiocolchisídeo), da empresa Myralis Indústria Farmacêutica Ltda., CNPJ: 17.440.261/0001-25.

Área responsável: GGMED

Coordenação Julgadora: CRES1/GGREC

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

1.1. O voto em questão refere-se ao item 3.5.1.2 da pauta da Reunião Ordinária Pública (ROP) nº 16/2021 sobre o recurso administrativo interposto em razão do indeferimento da petição de registro do medicamento similar Thyolcox (tiocolchisídeo), da empresa Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.

1.2. Sobre a cronologia dos fatos:

- Em 01/07/2019, a referida empresa protocolou pedido de registro de medicamento similar, sob expediente nº 0577879/19-4.
- Em 14/02/2020, a área técnica emitiu Notificação de Exigência nº 045229/20-1. O respectivo cumprimento foi enviado em 14/05/2020, sob o expediente nº 1509039/20-1.
- Em 06/07/2020, a petição de registro do medicamento similar Thyolcox foi indeferida e esta decisão publicada por meio da Resolução RE nº 2.263, de 02/07/2020.
- A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 2109888203, expedido em 06/07/2020 e lido pela empresa neste mesmo dia.
- Em 04/08/2020, a Recorrente protocolou defesa administrativa sob o expediente nº 2573831/20-5, contendo argumentos para a reversão do indeferimento.
- Em 11/08/2020, a área técnica emitiu DESPACHO DE NÃO RETRATAÇÃO Nº 130/2020 GQMED/GGMED, informando os itens que não foram retratados.
- Em 14/12/2020, a Coordenação Processante (CPROC) enviou à Recorrente os fatos que motivaram o não provimento ao recurso por meio do Ofício nº 4390812/20-8-CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA, lido pela empresa no dia 15/12/2020.

- Em 13/01/2021 a Recorrente interpôs recurso em 2ª Instância, sob o expediente nº 0166840/21-1.
- Considerando que nas instâncias anteriores houve a retratação parcial do feito, o recurso seguiu para sorteio de relatoria, e neste momento é objeto de análise da Diretoria Colegiada.

1.3. Em síntese, é o relatório.

2. **Análise**

2.1. Em 06/07/2020, a petição de registro do medicamento similar Thyolcox foi indeferida, tendo a empresa tomado conhecimento nessa mesma data. O indeferimento se deu em virtude da reprovação do estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, nos termos do Parecer Técnico nº 192/2020 da Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER).

2.2. Importante ressaltar que em virtude da reprovação do estudo de Bioequivalência, baseando-se no princípio da eficiência, disposto no art. 37 da Constituição Federal, de 1988, a documentação administrativa e a documentação técnica de qualidade, exigidas pela RDC nº 200/2017, vigente à época do protocolo, não foram avaliadas pela QMED.

2.3. Conforme consta no Ofício nº 2109888203, foram seis os motivos de indeferimento da referida petição, sendo que de acordo com o Despacho de Não Retratação nº 130/2020/QMED/GMED, três deles já foram retratados pela área técnica em 1ª instância.

2.4. Portanto, em 2ª instância permaneceram os seguintes itens de indeferimento:

I - A empresa não cumpriu o item 1.9.1 da Instrução Normativa nº 09/2014, que estabelece como imprescindível a submissão ao Comitê de Ética do protocolo do estudo e as emendas que vierem a ser elaboradas;

II - A empresa não apresentou a motivação para a reprovação da corrida analítica nº 24. Os critérios para a reprovação da corrida, estabelecidos no artigo 49 da Resolução RDC nº 27/2012 não justificariam a reprovação da corrida analítica;

III - Houve divergência de informações entre o cumprimento de exigência e o recurso em 1ª instância, no que se relaciona ao motivo de reprovação da corrida analítica nº 28. Tais divergência impediram a avaliação da área técnica sobre o que de fato ocorreu no estudo.

2.5. A decisão da GGREC sobre o recurso em 2ª instância, expediente nº 0166840/21-1, foi emitida por meio do DESPACHO Nº 47/2021-GGREC/GADIP/ANVISA, onde consta a seguinte informação:

“ Em relação à reprovação do lote analítico nº. 24, a corrida foi interrompida após a aquisição da amostra 200218_Curva 24_VOL 41 B_T 3,00. O motivo para interrupção dessa corrida analítica foi inicialmente reportado com sendo por possível erro no preparo das amostras. Entretanto, a documentação comprobatória apresentada no momento da análise técnica não corroborou com a motivação descrita pela empresa. No recurso administrativo apresentado, a Recorrente apresenta nova versão sobre tal reprovação, alterando a motivação para “problema de comunicação com o equipamento”. Tal alteração foi apresentada acompanhada do relatório de investigação referente à questão.

De forma análoga, o lote analítico nº. 28 foi inicialmente descrito como reprovado por “problemas cromatográficos”. Então a documentação comprobatória apresentada não foi considerada suficiente para suportar essa motivação. Entretanto, foi apresentado no recurso administrativo nova versão para tal reprovação: problemas com o equipamento.

Já em 2ª instância recursal, a recorrente submeteu para apreciação da Anvisa dados que simulam a falta de impacto dos dados provenientes das corridas analíticas 24 e 28 para a conclusão do estudo, concluindo-se que o resultado do estudo em questão não seria alterado.

Vislumbra-se então que, apesar de ter havido erro por parte da Recorrente ao não apresentar inicialmente a real motivação para a não aceitação das corridas analíticas 24 e 28, baseando-se na investigação apresentada pela Recorrente, concluiu-se pela ausência de impacto na conclusão do estudo. Ou seja, tais não conformidades não seriam capazes de alterar a conclusão do estudo de bioequivalente para não-bioequivalente.

Pelos fatos expostos acima, é o entendimento que a Recorrente apresentou as ações, justificativas e comprovações necessárias para superar o motivo de indeferimento relacionados à exclusão dos dados dos lotes analíticos nº. 24 e 28. Entretanto, verifica-se claramente que a empresa agiu em desacordo com os itens 1.9.1, 1.9.2 e 1.9.3 da IN 09/2014, bem como com os itens 2.1 e 2.6 do ICH E6 R2, Guia de Boas Práticas Clínicas, o que inviabiliza a reversão do item de indeferimento relacionado à não execução do protocolo clínico do estudo em conformidade com os critérios previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa.”

2.6. Desta forma, infere-se que na decisão da GGREC em 2ª instância, os itens relacionados à reprovação das corridas analíticas nº 24 e 28 foram superados, restando pendente para análise desta instância julgadora **apenas aquele referente ao descumprimento dos itens 1.9.1, 1.9.2 e 1.9.3 da IN nº 09/2014**, que passa então a ser debatido neste momento.

2.7. O estudo de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência apresentado pela recorrente continha divergências entre o Termo de Consentimento e as ações de fato praticadas no estudo.

2.8. O protocolo aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) compreendia a administração de dois comprimidos de 4mg a cada participante em cada período de internação, totalizando a dose de 8mg. Contudo, na prática foi administrado apenas um comprimido, totalizando a dose de 4mg e não consta na documentação do estudo o envio de emenda ao CEP acerca da alteração que se pretendia. O Termo de Consentimento assinado pelos participantes do estudo também menciona a administração de 2 comprimidos.

2.9. Para combater a justificativa da Anvisa para o não cumprimento dos referidos itens da IN nº 09/2014, passo a resumir as principais alegações apresentadas pela Recorrente:

“Conforme é previsto na RE 895, de 29 de maio de 2003, item 3. Relatório Clínico, subitem 3.20. Desvios de protocolo e seus respectivos graus de impacto nos resultados clínicos e farmacocinéticos, em caso de ocorrência de desvios de protocolos na etapa clínica, os desvios devem ser registrados no Relatório Clínico. Assim, em seguimento a essa premissa da ANVISA, o desvio de protocolo referente a administração de 1 comprimido e não dos 2 comprimidos previstos no protocolo e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foi notificado no Relatório Clínico R03.

O Centro esclareceu em documentos anteriores a situação que envolveu o aviso ao CEP. Porém, ainda que tardio, notificou o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) responsável pela aprovação do protocolo e TCLE do estudo, cumprindo assim com o item 1.9.1 – “O protocolo de estudo e as emendas são submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa?” da Instrução Normativa nº 09/2014.

Ainda, em uma avaliação dos riscos e benefícios da administração de dose inferior de comprimidos, tem-se menor risco aos participantes de pesquisa, ao reduzir os riscos de eventos adversos, em especial o evento relatado na bula do medicamento de referência Coltrax, que diz que tem sido demonstrado em animais que um dos produtos formados no corpo, quando se utiliza tiocolchicosídeo em altas doses, tem potencial de causar lesões em algumas células. Nos humanos, este tipo de lesão celular é reportado como um fator de risco para câncer e danos à fertilidade masculina.

Desta forma, o Centro enfatiza que reduziu o risco aos participantes de pesquisa e que manteve os mesmos benefícios com a administração de um comprimido em relação à

administração de dois comprimidos concomitantes.

Ressalta-se, também, que o Centro cumpriu o Princípio 2.2 do Guia de Boas Práticas Clínicas ICH E6(R2): “Um ensaio só deve ser iniciado e continuado se os benefícios esperados justificarem os riscos”, uma vez que a administração de dose menor do previamente aprovado pelo CEP representa menor risco à segurança do participante de pesquisa, de modo que o viés não é considerado como impeditivo de seguimento do estudo pelo ICH no Guia de Boas Práticas Clínicas.

Também se acrescenta o seguimento da Declaração de Helsinque de outubro de 2013, constante no protocolo do estudo, em seus itens, para proteção e segurança dos participantes da pesquisa.

Observa-se também que na etapa analítica não se fez necessária a administração de 2 comprimidos, visto que o método foi validado e as amostras de participantes foram quantificadas dentro da faixa linear proposta na validação, mesmo com a administração de 1 comprimido. Assim, o único motivo que justificaria a administração de dois comprimidos, que seria necessidade de massa maior que possibilitasse a quantificação em plasma, se confirmou como desnecessário.”

2.10. A partir da avaliação das alegações das instâncias julgadoras e da empresa, faça as seguintes considerações.

2.11. Inicialmente, cabe destacar que houve sim por parte da Recorrente uma infração ao que determina os itens 1.9.1, 1.9.2 e 1.9.3 da IN n° 09, de 8 de outubro de 2014. Então, vejamos:

1.9.1 - O protocolo de estudo e as emendas são submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa?

1.9.2 - Todos os Protocolos são aprovados pelo CEP antes de serem iniciados?

1.9.3 - Os estudos são conduzidos em conformidade com o Protocolo previamente aprovado pelo CEP?

2.12. Portanto, uma vez que o Centro deu início ao estudo com uma alteração no Protocolo, que não havia sido submetida à avaliação do CEP, infere-se que os itens citados da referida Instrução Normativa não foram atendidos.

2.13. No entanto, é preciso avaliar o escopo e aplicabilidade da IN n° 09/2014. Tal instrumento regulatório aprova o Roteiro de Inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, vinculado ao determinado no art. 4° da RDC n° 56/2014, que dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização dos estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos. Temos então, que a Instrução Normativa guarda uma relação direta com a questão das Boas Práticas Clínicas.

2.14. O motivo que permanece para sustentar o indeferimento da petição de registro, com a conseqüente não aceitação do Estudo de Bioequivalência em sua totalidade, incluindo-se aí os resultados analíticos dele provenientes, está tão somente relacionado a um descumprimento de Boas Práticas da etapa clínica. Não que tal descumprimento não tenha relevância. No entanto, há de se considerar que nem sempre uma violação às Boas Práticas Clínicas é capaz de interferir de alguma forma na etapa analítica. Em outras palavras, um descumprimento de Boas Práticas Clínicas não necessariamente invalida ou coloca em dúvida os resultados analíticos obtidos no Estudo.

2.15. Nessa esteira, a área técnica competente para avaliar os estudos de bioequivalência e realizar as inspeções de Boas Práticas nos Centros de Estudo de Bioequivalência, a saber, a Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER), foi instada a se manifestar por meio do DESPACHO N° 1305/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, constante nos autos do processo 25351.920411/2021-05.

2.16. Dentre outras perguntas exaradas, destaco as seguintes:

a) No caso de efetivamente a empresa ter incorrido em uma infração sanitária,

tal ação está relacionada tão somente ao descumprimento das boas práticas clínicas?

b) A infração cometida pela empresa é suficiente para impactar nos resultados analíticos obtidos no estudo já conduzido e apresentado para subsidiar o referido pedido de registro? Tal infração é capaz de invalidar os resultados analíticos obtidos? Haveria necessidade de condução de um novo estudo em virtude do ocorrido? Caberia manter a não aceitação do estudo de bioequivalência pelo motivo exposto?

2.17. As respostas da CETER foram apresentadas por meio do DESPACHO N° 34/2021/SEI/CETER/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA.

2.18. Para o primeiro questionamento, a CETER afirmou que a infração sanitária está relacionada somente ao descumprimento das Boas Práticas Clínicas, enquanto para o segundo considerou que **a infração sanitária não teria impacto nos resultados do estudo**, podendo o mesmo ser considerado **válido para subsidiar o registro do medicamento em questão**.

2.19. Portanto, não seria correto e nem necessário do ponto de vista sanitário, manter o indeferimento do registro do produto, invalidando, inclusive, o Estudo de Bioequivalência já realizado, considerando que o descumprimento observado **não produz qualquer efeito sobre os resultados analíticos gerados**. Uma vez que o estudo permanece válido, é possível a sua análise pela área técnica para verificação da adequabilidade dos dados.

2.20. A medida punitiva adotada para o não cumprimento das Boas Práticas Clínicas não pode, nesse caso específico, recair sobre a não aceitação do Estudo de Bioequivalência, devendo a CETER adotar os procedimentos administrativos cabíveis para se averiguar a responsabilidade do Centro T&E Analítica frente ao descumprimento da IN n° 09/2014.

2.21. Por fim, há de se considerar também que a alteração feita no Protocolo foi no sentido de minimizar a exposição dos sujeitos de pesquisa ao medicamento, reduzindo assim os riscos de ocorrência de eventos adversos. Portanto, é improvável que um sujeito que havia concordado em participar do Estudo com a administração de 8 mg do princípio ativo não fosse aceitar participar com a redução da dose pela metade.

3. Voto

3.1. Pelo exposto, VOTO por **CONHECER e DAR PROVIMENTO** ao recurso sob o expediente n° 0166840/21-1, devendo o processo **retornar para análise das áreas técnicas competentes e seguir o fluxo ordinário de análise**.

3.2. Além de toda a documentação vinculada ao processo de registro, no que se refere ao Estudo de Bioequivalência, a área técnica deverá **avaliar o cálculo apresentado no recurso em 2ª instância, considerando a exclusão dos dados das curvas analíticas n° 24 e 28**, a fim de se verificar a bioequivalência entre o medicamento teste e o medicamento de referência.

3.3. Este é o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 20/08/2021, às 16:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1567769** e o código CRC **1F6D66BE**.