

**VOTO Nº 084/2021/SEI/DIRE1/ANVISA**

**ROP 018/2021 - ITEM DE PAUTA 3.1.1.1**

Processo Datavisa nº: 25351.060550/2019-47

Expediente nº: 1425191/20-4

Empresa: Casula & Vasconcelos Indústria Farmacêutica e Comércio Ltda

CNPJ: 05.155.425/0001-93

Assunto da Petição: Recurso Administrativo de 2ª Instância.

Indeferimento de Registro de medicamento específico. Publicações científicas enviadas não comprovaram eficácia e segurança do medicamento para a indicação proposta.

Relator: Antonio Barra Torres

## I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 1425191/20-4 pela empresa Casula & Vasconcelos Indústria Farmacêutica e Comércio Ltda, em face da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 13ª Sessão de Julgamento Ordinária - SJO, realizada em 01/04/2020, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso sob expediente nº 2515095/19-2 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no voto nº 145/2020 -CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Em 30/01/2019, a Recorrente protocolou petição de registro de medicamento referente ao medicamento supracitado (expediente nº 0092750/19-3).
3. Em 29/03/2019, a GMESP emitiu a exigência nº 0284889/19-9, a qual foi acessada, pela Recorrente, em 08/4/2019, e cumprida em 01/8/2019, sob o expediente nº 1923257/19-8.
4. Em 05/09/2019, a GMESP emitiu o Ofício Eletrônico nº 2118107191 informando os motivos de indeferimento.
5. Em 16/09/2019, foi publicado, no Diário Oficial da União (DOU), o indeferimento da citada petição de registro por meio da Resolução Específica (RE) nº 2.569, de 12/9/2019.
6. Em 15/10/2019, a Recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de indeferimento de registro de medicamento.
7. Em 25/10/2019, a área técnica emitiu Despacho de Não Retratação, manifestando-se pela não reconsideração da decisão de indeferimento.
8. Em 08/04/2020, a CPROC enviou à recorrente os fatos que motivaram o indeferimento do recurso, por meio do ofício nº 1064793207, acessado em 20/04/2020.
9. Em 07/05/2020, a Recorrente interpôs recurso em 2ª Instância, sob o expediente nº 1425191/20-4, o qual não foi retratado pela GGREC.

## II. ANÁLISE

### a. Da admissibilidade do recurso

10. O recurso administrativo pode ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, conforme dispõe o Art. 8º da Resolução- RDC nº 266, de 08/02/2019, publicada no DOU em 11/2/2019.
11. No caso em questão, a Recorrente obteve ciência da decisão da GGREC, por meio da leitura do Ofício Eletrônico nº 1064793207, em 20/04/2020, e a interposição do recurso sob

o expediente nº 1425191/20-4, de 07/05/2020, tendo sido protocolado dentro do prazo.

12. Diante do exposto, verifica-se o atendimento das condições para prosseguimento do feito, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a Anvisa, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. Assim, com fundamento no art. 63 da Lei nº 9.784, de 29/01/1999, decido por CONHECER do recurso, tendo em vista que estão presentes os requisitos de admissibilidade.

#### b. Dos motivos do indeferimento

13. A petição de registro foi indeferida pela motivação a seguir:

1. Esta Gerência, após efetuar análise técnica, comunica o indeferimento do documento identificado acima.

2. Nesse sentido, e visando um melhor entendimento a respeito, cumpre-nos informar sobre as razões que motivaram o indeferimento do pleito, conforme se segue:

2.1. Considerando a priorização de análise requerida pela empresa com base no item I, Art. 3º da RDC 204/2017, para verificação da pertinência do enquadramento na categoria prioritária, procedeu-se com a análise do relatório de segurança e eficácia enviado entre as páginas 179 e 675 e justificativa para priorização da análise enviada entre as páginas 768 e 826 da petição de registro.

2.2. Após análise inicial do relatório de segurança e eficácia inicial, foi emitida a notificação de exigência expediente nº 0284889/19-9, cujo cumprimento foi protocolado pela empresa com expediente 1923257/19-8.

2.3. Inicialmente, as indicações propostas em bula para o medicamento pela empresa e posologias eram:

“Deficiência de metilcobalamina (metil B12) em pacientes com Distúrbios do Espectro do Autismo (DEA) e em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)”, DEA: 70 ■ g/kg/dia com dose inicial de 150 ■ g/kg/dia nas três primeiras semanas via subcutânea ou a critério médico; ELA: 50 mg/dia administrados duas vezes na semana via intramuscular ou a critério médico”.

2.4. Todavia, no cumprimento de exigência a empresa alterou a indicação terapêutica e posologia para:

“como auxiliar no tratamento de pacientes com Distúrbios do Espectro do Autismo (DEA) e com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)”

DEA: 75 ■ g/kg/dia via subcutânea ou a critério médico. A Oximetil B12 (metilcobalamina) pode ser associada com ácido fólico, de acordo com critério médico;

ELA: 50 mg/dia administrados duas vezes na semana via intramuscular ou a critério médico”.

2.5. De acordo com o Art. 32 da RDC 24/2011, o relatório técnico da petição de registro de medicamento específico deve:

“...conter informações sobre segurança e eficácia comprovadas por relatório de segurança e eficácia pré-clínica e clínica ou dados de literatura técnico-científica que contemple essas informações”.

2.6. Como orientação ao setor regulado para a comprovação de segurança e eficácia com dados de literatura a Nota Técnica nº 5/2015/COGEN/GGMED/ANVISA estabeleceu que:

“...são aceitos livros técnico-científicos, informações disponibilizadas em bases científicas eletrônicas, artigos publicados em periódicos indexados e documentos oficiais de instituições governamentais brasileiras e internacionais. Nesses quatro casos, as referências devem ser reconhecidas pela comunidade científica nacional e internacional. Para os livros técnicos científicos, recomenda-se a utilização de handbooks, livros de farmacologia, fitoterapia, fitoquímica, farmacognosia, química medicinal e farmacêutica, formulários farmacêuticos, momentos terapêuticos, e afins. (...)

A literatura apresentada deve ser referente a ensaios clínicos bem conduzidos,

prospectivos, com número significativo de pacientes e preferencialmente, randomizados, controlados e duplos cegos. O(s) estudo(s) deve(m) apresentar resultados positivos estatisticamente significativos para indicação terapêutica proposta. Também são aceitas meta-análises e revisões sistemáticas. O nível de evidência científica das publicações deve ser evidência 1 ou 2 e qualidade entre A-B que suportem as indicações propostas. O produto utilizado no ensaio clínico deve conter a mesma entidade química ou insumo farmacêutico ativo (IFA), na mesma forma farmacêutica, posologia e via de administração do produto que se deseja registrar.”

2.7. A empresa optou pela comprovação da segurança e eficácia pela apresentação de dados de literatura, e para tanto anexou à petição inicial 17 publicações, sendo 8 delas contendo estudos clínicos que avaliaram o tratamento com metilcobalamina no DEA ou ELA. Em seguida, ao cumprimento de exigência a empresa anexou mais 23 publicações, sendo 1 delas contendo estudo clínico que avaliou o tratamento com metilcobalamina no DEA ou ELA. Além das publicações a empresa também anexou relatos clínicos pessoais de profissionais médicos, que não foram considerados pois não são dados de literatura científica.

2.8. Diante do dispõem a RDC 24/2011 e a Nota Técnica 05/2015, o conjunto de dados CLÍNICOS de literatura apresentados pela empresa não foi considerado suficiente para suportar a eficácia do medicamento como auxiliar no tratamento de pacientes com DEA ou ELA. Apesar de terem sido apresentados pela empresa muitos estudos pré-clínicos e alguns estudos clínicos que apontam para a eficácia da metilcobalamina como auxiliar no tratamento de ambas as doenças, todos são estudos incipientes ou que não conseguiram confirmar a eficácia do tratamento com metilcobalamina. É importante salientar que para o registro de um medicamento é imprescindível que seja apresentado um desenvolvimento clínico completo, incluindo estudos clínicos confirmatórios, com qualidade metodológica, resultados positivos e coerentes com o que a empresa pretende registrar. A seguir são comentadas cada uma das 9 publicações contendo estudos clínicos apresentadas pela empresa.

2.9. Foram apresentadas 5 publicações contendo estudos clínicos que avaliaram a metilcobalamina no tratamento de Distúrbios do Espectro do Autismo (DEA):

a. O estudo de Nakano et al (2005), “A preliminary study of methylcobalamin therapy in autismo” é um estudo preliminar aberto, sem placebo ou outro tratamento como controle, realizado com 13 pacientes que receberam de 25 a 30 ■g/kg/dia (máximo de 1500 ■g/dia) de metilcobalamina por um período de tratamento que variou de 6 a 25 meses. No estudo foram avaliados o Intelligence and developmental quotient (IQ/DQ) e o Childhood Autism Rating Scale (CARS), antes e após o tratamento. Por se tratar de estudo aberto não controlado, com pouquíssimos pacientes e dose e período de tratamento muito variáveis, não é possível afirmar que a melhora encontrada nos desfechos avaliados seja devida ao tratamento, como os próprios autores alertam: “As this study was an open trial without a control, we must take into account natural developmental profiles and/or changes in the social/educational environment of the subjects, which could account for the observed improvements. Additional studies with larger sample sizes need to be undertaken”. Não ficou clara a significância clínica da melhora encontrada nos desfechos avaliados. A dosagem, a posologia e o período de tratamento testados no estudo não corresponde ao proposto em bula pela empresa. Estas deficiências do estudo foram apontadas à empresa na notificação de exigência, porém no cumprimento de exigência a empresa não apresentou contra-argumentos.

b. O estudo de James et al (2009), “Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autismo” é um estudo aberto, sem placebo ou outro tratamento controle, realizado com 40 pacientes que receberam 75 ■g/kg de metilcobalamina duas vezes por semana, via subcutânea e 400 ■g de ácido fólico duas vezes ao dia por via oral em período de 3 meses. No estudo foram avaliados os metabólitos presentes nas vias de transmetilação e transulfuração antes e após o tratamento e comparados com os encontrados

em crianças saudáveis. Por se tratar de estudo aberto não controlado, com poucos pacientes, não é possível afirmar que a melhora encontrada nos marcadores avaliados seja devida ao tratamento. No estudo não é estabelecida a significância clínica da melhora obtida nos marcadores avaliados no estudo. A posologia utilizada no estudo (esquema de tratamento) não corresponde ao proposto em bula para o medicamento. Por fim, o tratamento avaliado no estudo foi a associação entre metilcobalamina e ácido fólico, diferente do Oximetil B12, que não contém ácido fólico, tampouco cita a necessidade de associação ao ácido fólico em sua bula. Estas deficiências do estudo foram apontadas à empresa na notificação de exigência, e no cumprimento de exigência a empresa alterou a posologia adequando-a ao estudo e incluiu a possibilidade de associar ácido fólico ao Oximetil B12, todavia permanecem as demais deficiências do estudo, para as quais a empresa não apresentou contra-argumentos.

c. O estudo de Bertoglio et al (2010), "Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autismo", é um estudo piloto duplo-cego randomizado e controlado por placebo, realizado com 30 pacientes que receberam 64,5 mg/kg de metilcobalamina a cada três dias, via subcutânea ou placebo por um período de 12 semanas. No estudo foram avaliados o nível sanguíneo de GSH e o Clinical Global Impression Scale (CGIS). A dose e posologia utilizadas no estudo (esquema de tratamento) não corresponde ao proposto na bula do Oximetil B12. Ademais, além de ser um estudo piloto não confirmatório, os autores não observaram diferença estatisticamente significativa entre os resultados do grupo tratado com metilcobalamina e os resultados do grupo placebo tanto no nível sanguíneo de GSH e o CGIS. Estas deficiências do estudo foram apontadas à empresa na notificação de exigência, e no cumprimento de exigência a empresa alterou a posologia para ficar muito próxima da utilizada no estudo e explica que apresentou esse estudo a fim de demonstrar que uma dose menor de metilcobalamina já auxilia na redução do estresse oxidativo e que seu uso não acarreta em eventos adversos e que o estudo demonstrou que em um subgrupo de crianças houve melhora clínica significativa no Clinical Global Impression Scale (CGIS) em até dois pontos. Todavia permanecem as demais deficiências do estudo, para as quais a empresa não apresentou contra-argumentos, inclusive não foi justificado o fato de os autores não observarem diferença estatisticamente significativa entre os resultados do grupo tratado com metilcobalamina e os resultados do grupo placebo tanto no nível sanguíneo de GSH e o CGIS.

d. O estudo de Frye et al (2013), "Effectiveness of Methylcobalamin and Folinic Acid Treatment on Adaptive Behavior in Children with Autistic Disorder Is Related to Glutathione Redox Status", é um estudo aberto, sem placebo ou outro tratamento controle, realizado com 37 pacientes que receberam 75 mg/kg de metilcobalamina (via subcutânea) duas vezes por semana e 400 mg de ácido fólico (via oral) duas vezes ao dia por um período de 3 meses. Foram avaliadas a Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) e a taxa GSH/GSSG antes e após o tratamento. Por se tratar de estudo aberto não controlado, com poucos pacientes, não é possível afirmar que a melhora encontrada nos desfechos avaliados seja devida ao tratamento. A posologia utilizada no estudo (esquema de tratamento) não corresponde ao proposto em bula para o medicamento. Por fim, o tratamento avaliado no estudo foi a associação entre metilcobalamina e ácido fólico, diferente do Oximetil B12, que não contém ácido fólico, tampouco cita a necessidade de associação ao ácido fólico em sua bula. Estas deficiências do estudo foram apontadas à empresa na notificação de exigência, e no cumprimento de exigência a empresa alterou a posologia adequando-a ao estudo e incluiu a possibilidade de associar ácido fólico ao Oximetil B12, além disso a empresa defendeu que apesar de ser um aberto e não comparativo, ele ainda é um estudo de nível de evidência 2b, podendo ser considerado para estabelecer a eficácia da metilcobalamina como auxiliar no tratamento do DEA. Apesar das alterações de posologia e da justificativa de que o estudo tem nível de evidência 2b, a falta de grupo controle e associação com ácido fólico não permitem estabelecer correlação confirmatória entre a metilcobalamina e os resultados obtidos.

e. O estudo de Hendren et al (2016), "Randomized, Placebo-Controlled Trial of Methyl B12 for

Children with Autism”, é um estudo randomizado, placebo-controlado, realizado com 50 pacientes que receberam uma injeção subcutânea a cada três dias de metilcobalamina (75 ■g/kg) ou placebo por um período de 8 semanas. Foram avaliadas a Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) como desfecho primário e as alterações no Aberrant Behavior Checklist (ABC) e Social Responsiveness Scale (SRS) como desfechos secundários. Houve melhora da escala CGI-I nos pacientes utilizando metilcobalamina em relação aos pacientes utilizando placebo (2,1 versus 3,1, melhora de 0,7 pontos, IC 95%, p=0,005), todavia não foi observada melhora no ABC ou no SRS. A posologia utilizada no estudo (esquema de tratamento) não corresponde ao proposto em bula para Oximetil B12. Apesar de ter havido diferença entre o grupo tratado e o grupo placebo na análise do desfecho primário, não foi discutida a significância clínica dessa diferença de 0,7 pontos no CGI-I. O pequeno tamanho de amostra estudada também não permite considerar o estudo como confirmatório, sendo necessário estudos adicionais conforme sugerido pelos autores. Estas deficiências do estudo foram apontadas à empresa na notificação de exigência, e no cumprimento de exigência a empresa alterou a posologia adequando-a ao estudo e, todavia a empresa não esclareceu a significância clínica de 0,7 pontos na escala CGI-I nem discutiu o fato de não ter havido melhora nas escalas SRS e ABC, portanto permanecem as demais deficiências do estudo.

2.10. Foram apresentadas 4 publicações contendo estudos clínicos que avaliaram a metilcobalamina no tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), sendo que duas dessas publicações (“c” e “d”) referem-se ao mesmo estudo:

a. O estudo de Kaji et al (1998), “Effect of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin on Compound Muscle Action Potentials in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Double-Blind Controlled Study”, é um estudo randomizado duplo-cego controlado realizado com 24 pacientes que receberam de 60 a 610 ■g/kg/dia (ou 25 mg/dia) de metilcobalamina via intramuscular (tratamento) ou de 7 a 13 ■g/kg/dia (0,5 mg/dia) de metilcobalamina via intramuscular (controle) por um período de 28 dias. Foi avaliado o potencial de ação muscular composto (PAMC), sendo registrado bilateralmente a partir dos músculos abductor do polegar curto, abductor do dedo mínimo e abductor do hálux (dedo grande) após a estimulação dos nervos mediano, ulnar e tibial no punho ou tornozelo. A posologia utilizada no estudo (esquema de tratamento) não corresponde ao proposto em bula para Oximetil B12. Apesar de ter havido melhora no PAMC do grupo tratado com dose elevada, não foi discutida a significância clínica dessa diferença, e de acordo com os autores “GMAP improvement, as demonstrated in this study, needs to be interpreted with caution, because it may not reflect clinical muscle wasting or weakness. Moreover, this transient effect does not necessarily lead to retardation of the disease process”. Além disso, 4 dos 12 pacientes tratados com alta dose de metilcobalamina não apresentaram melhora do desfecho. E por fim, trata-se de estudo preliminar, necessitando de estudo mais abrangente para confirmação dos achados. Estas deficiências do estudo foram apontadas à empresa na notificação de exigência, porém no cumprimento de exigência a empresa, apenas comenta a dificuldade de recrutamento de pacientes para o estudo por se tratar de doença rara e não apresentou contra-argumentos para as demais deficiências do estudo.

b. O estudo de Mizukoshi et al (2011), “Short term effect of ultrahigh dose methylcobalamin in ALS: evaluation with neurophysiological index”, embora citado pela empresa, não foi anexado ao processo de registro. No cumprimento de exigência a empresa informa que “este estudo foi apresentado em uma conferência e, portanto, a revista não apresenta os dados completos”. Dessa forma, como não foi disponibilizado o artigo para avaliação, o estudo não pode ser considerado para a comprovação de segurança e eficácia do medicamento.

c. O estudo de Kaji et al (2015), “Ultra-high dose methylcobalamin (E0302) prolongs survival of ALS: Report of 7 years” randomised doubleblind, phase 3 clinical trial”, embora citado pela empresa, teve apenas o resumo anexado ao processo de registro, impossibilitando a avaliação

de seus detalhes. No cumprimento de exigência a empresa informou que foi o estudo “foi apresentado em Congresso e posteriormente publicado seu resumo em um suplemento da revista Neurology no ano de 2015. Agora no ano de 2019 o artigo foi publicado na Integra e a referência adicionada ao relatório com o título Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study”, que é a publicação a seguir.

d. O estudo de Kaji et al (2019), “Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study”, é um estudo randomizado, controlado, duplo-cego, no qual 260 pacientes de ELA foram acompanhados em 3 grupos: placebo, 25 mg de metilcobalamina intramuscular 2 vezes por semana ou 50 mg de metilcobalamina intramuscular 2 vezes por semana por um período de 182 semanas. Como desfechos primários foram avaliados o tempo até morte ou necessidade de suporte ventilatório, e mudança na pontuação do Revised ALS Rating Scale (ALSFRS-R). O estudo não encontrou diferença significativa entre os grupos tratados e o grupo placebo em nenhum dos dois desfechos primários, porém em análise de subgrupo (post hoc) foi observada que para aqueles pacientes com diagnóstico precoce (<12 meses do início dos sintomas até o diagnóstico) houve melhora em ambos os desfechos primários nos grupos tratados em relação ao grupo placebo. Apesar de ter sido observado um resultado positivo para os pacientes com diagnóstico precoce, esse resultado foi obtido em uma análise post hoc dos dados do estudo clínico. Os resultados de análises post hoc devem ser avaliados com cautela e para que conclusões sejam estabelecidas deve-se discutir a possibilidade de viés na análise de subgrupo, o que não foi feita na publicação ou pela empresa. Da mesma forma, a empresa não discute o fato de não ter sido observada diferença entre grupos tratados e grupo placebo quando considerada toda a amostra, como registrados pelos autores do estudo “Provided that findings in favour of methylcobalamin were obtained only in these subgroups and not in the whole cohort, it may be difficult to evaluate the efficacy of a therapeutic drug in patients with slow and variable progression of the disease”. Os autores também citam o estudo JETALS, que está em andamento, avaliando a eficácia de metilcobalamina por um período de 16 semanas em pacientes com diagnóstico precoce de ELA. Os resultados do estudo JETALS serão importantes para a confirmação da eficácia da metilcobalamina nesse grupo de pacientes de ELA. Dessa forma, somente este resultado em análise de subgrupo não pode ser considerado suficiente para subsidiar o registro do Oximetil B12 como auxiliar no tratamento da ELA conforme pretendido pela empresa.

3. Cabe registrar que, diante da impossibilidade de deferimento do pedido de registro em virtudes de a eficácia do medicamento não ter sido comprovada, mesmo após emissão de exigência técnica, não foram avaliados nesta análise os demais documentos do dossiê de registro, que são os administrativos e os relacionados à comprovação de qualidade.

4. Dessa forma, comunicamos o indeferimento do pedido relativo à(s) apresentação(ões) seguinte(s):

25 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 2 ML

25 MG/ML SOL INJ CT FA AMP VD AMB X 2 ML

#### c. Do recurso contra a decisão de 1ª Instância

14. Conforme Voto nº 283/2019/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, a GGREC decidiu não acatar as alegações da empresa e, assim, negar provimento ao recurso administrativo.

#### d. Das alegações da recorrente no recurso de 2ª Instância

15. Em seu recurso de 2ª Instância, a empresa alega, em suma que o pedido de registro de medicamento foi indeferido por não apresentar informações técnicas suficientes para garantir a segurança e a eficácia no tratamento de pacientes com Distúrbios do Espectro

do Autismo (DEA) e com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

16. Os estudos apresentados não foram suficientes para o deferimento do pedido de registro, estando em desacordo com o art. 32 da RDC nº 24/2011:

*“Art. 32. (...) conter informações sobre segurança e eficácia comprovadas por relatório de segurança e eficácia pré-clínica e clínica ou dados de literatura técnico-científica que contemple essas informações”.*

17. Alega que se empenhou para encontrar os artigos da literatura científica que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento nas indicações propostas, mas por se tratar de doenças raras, o número de pacientes e dados literários é pequeno.
18. A Recorrente, em seu recurso de 2ª instância, discorre sobre as razões da manutenção do indeferimento, reiterando a importância e as vantagens do uso da Metilcobalamina no tratamento auxiliar de DEA e ELA, discorrendo sobre as doenças, esclarecendo se tratar de enfermidade rara e que atualmente o único tratamento médico aprovado é o uso de medicamentos antipsicóticos.
19. Explica que o tratamento utilizando a Metilcobalamina em pacientes com ELA, demonstrou aumentar o potencial de ação muscular, prolongando a sobrevivência do paciente, inibindo sua deterioração funcional.
20. Esclarece que, atualmente, a Metilcobalamina vem sendo comercializada em farmácias de manipulação para o tratamento de ELA e DEA, conforme relatos médicos e que esses produtos não cumprem os mesmos procedimentos de segurança e controle de qualidade exigidos às indústrias farmacêuticas e entende que, com o registro do produto, possibilitará disponibilização do medicamento mais facilmente para a população.
21. A Recorrente discorre que, ao consultar guias internacionais, em especial o Guia da Agência Europeia, verificou que o tratamento dado à solicitação de registro é diferente ao do Brasil.
22. Explica que, no âmbito da Agência Europeia, são levadas em consideração “... as diretrizes clínicas das sociedades médicas ou evidências científicas publicadas, vantagens clinicamente relevantes, benefícios significativos para o paciente, [...] entre outros, conforme disposto no art. 3º, 5º e 7º do Regulamento (CE) nº 141/2000.”
23. Também cita que alguns estados dos EUA possuem leis que permitem aos pacientes terminais o direito de tentar (Right to Try), criadas com a intenção de permitir o acesso a terapias experimentais que não foram ainda aprovadas pelo órgão regulatório dos EUA (FDA) e entende que poderia ser aplicável aos portadores de ELA, visto que esse medicamento já é utilizado por médicos no tratamento e comercializado em farmácias de manipulação.
24. A Recorrente ilustra a dificuldade de obtenção de pacientes, por se tratar de uma doença emergente e até pouco tempo considerada doença rara, optando por comprovar a eficácia e segurança por meio de dados de literatura técnico-científica anexando diversas publicações, contendo estudos clínicos que avaliaram o uso da Metilcobalamina no tratamento de DEA e ELA.
25. Por fim, devido à importância desse medicamento, ressalta que tem trabalhado arduamente para registrá-lo junto à ANVISA, esclarecendo que ainda possui intenção de realizar estudos, com objetivo de robustecer e comprovar a segurança e eficácia do uso do medicamento no auxílio do tratamento de DEA e ELA.

#### e. Do Juízo quanto ao mérito

26. A Recorrente, ao solicitar o registro, optou por demonstrar a segurança e eficácia do medicamento por meio de apresentação de dados de literatura técnico-científica, anexando publicações, contendo estudos clínicos que avaliaram o uso de metilcobalamina

no tratamento de DEA e ELA, em detrimento da comprovação através de estudos estudo de eficácia e segurança clínica, conforme prevê a Resolução-RDC nº 24/2011, que dispõe sobre o registro de medicamentos específicos, conforme a seguir:

*Seção VII - Da Segurança e Eficácia*

*Art. 32 O relatório técnico deve conter informações sobre segurança e eficácia comprovadas por:*

*I - relatório de segurança e eficácia pré-clínica e clínica; ou*

*II - dados de literatura técnico-científica que contemple essas informações; ou*

*III - tradicionalidade de uso*

27. Mais adiante, no cumprimento de exigência, a empresa anexou outras publicações, sendo que apenas 01 (um) artigo continha estudos clínicos com avaliação do fármaco no tratamento de DEA ou ELA. Também foram apresentados relatos clínicos de profissionais médicos, que foram desconsiderados, pois não são considerados dados de literatura científica.
28. A área técnica entendeu que, após análise dos documentos apresentados, não foi possível o atendimento aos requisitos da RDC nº 24/2011 e da Nota Técnica nº 05/2015, considerando que a documentação não foi suficiente para suportar a eficácia do medicamento como auxiliar no tratamento de pacientes com DEA ou ELA.
29. No parecer, descreve-se que, apesar de terem sido apresentados diversos estudos pré-clínicos e clínicos para atestar a eficácia da metilcobalamina no tratamento de ambas as doenças, todos foram considerados incipientes ou não conseguiram confirmar a eficácia do tratamento com o fármaco.
30. A área de registro destacou que, para se registrar um medicamento, é imprescindível a apresentação de estudos clínicos completos, incluindo os confirmatórios, com qualidade metodológica, resultados positivos, e coerentes com o que a empresa pretende registrar.
31. Em seu recurso de 2ª instância, a empresa não trouxe aos autos nenhuma informação técnica adicional que pudesse comprovar que o uso da metilcobalamina possui evidência científica e positiva no tratamento de pacientes com DEA e ELA.
32. Ressalta-se que a área técnica analisou todas as publicações apresentados, conforme já disposto no indeferimento transcrito anteriormente. Dentre os problemas encontrados cita-se a tamanho pequeno da amostra (número de pacientes), concentrações utilizadas diferentes da do medicamento objeto de registro, ausência de comprovação de superioridade entre o medicamento e o placebo, dentre outras deficiências.
33. A própria empresa reconhece, em seu recurso, que possui intenção de realizar um estudo de comprovação de segurança e eficácia com o medicamento, conforme declaração de intenção de realização do estudo apresentada. Portanto, não foi apresentado o estudo.
34. Também, em sua defesa, ilustra com entendimentos utilizados em outras agências reguladoras para autorização de uso em pacientes e as vantagens de fornecimento do medicamento no mercado em substituição a produtos comercializados por farmácias de manipulação.
35. Entretanto, tais argumentos não são suficientes para suprir ausência de comprovação documental, primeiro por ser comum haver diferenças de entendimento entre órgãos reguladores na aplicação de normas para autorização de registros de medicamentos e por último, no que se refere a medicamentos manipulados, não há irregularidades na prescrição por profissional habilitado, produzidos de forma personalizada, considerando-se as características individuais de cada paciente.
36. No que se refere ao compromisso de apresentar posteriormente os resultados de comprovação de segurança e eficácia do medicamento, além de não haver previsão na legislação sanitária, não haveria garantias que eles teriam resultados satisfatórios.

37. Assim, verificou-se que a empresa deixou de apresentar documentação obrigatória, prevista na legislação vigente, indispensável para a comprovação da qualidade do produto a ser registrado, não comprovando os aspectos fundamentais para a garantia da qualidade do produto e que a petição foi corretamente indeferida, conforme o inciso II do art. 32 da RDC nº 24/2011 e Art. 3º da RDC nº 204/2017. Também foi correta a decisão da Gerência-Geral de Recursos de manter o indeferimento proferido pela área técnica.

### III. CONCLUSÃO DO RELATOR

38. Pelos fatos e fundamentos expostos acima, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao Recurso Administrativo.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 15/09/2021, às 17:22, 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 **1602003** e o código CRC **A76220AF**.