

## **VOTO N° 74/2018/DIREG/ANVISA**

Empresa: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Medicamento: Parkidopa (*levodopa + carbidopa*)

Forma farmacêutica: comprimido simples

Processo n°: 25000.006177/89-73

Expediente n°: 1023272/12-9

### **1. RELATÓRIO**

Trata-se de recurso administrativo interposto pela empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. contra o indeferimento da petição de Renovação de Registro do Medicamento Similar Parkidopa (*levodopa + carbidopa*), protocolizada sob o expediente n° 343266/08-1, em 04/12/2008.

Tal expediente corresponde ao segundo pedido de Renovação após a adequação a Resolução RDC n° 134, de 29 de maio de 2003. Desse modo, a empresa deveria ter apresentado os resultados da prova de biodisponibilidade relativa e, em casos excepcionais em que esses estudos não estivessem concluídos por razões independentes da ação da empresa, deveria ter instruído a petição de Renovação com documentos e medidas comprobatórios das providências adotadas pela empresa para o cumprimento do item.

Em 08/07/2009 foi exarada a Notificação de Exigência, a qual foi prorrogada, ocorrendo o protocolo do seu cumprimento em 08/10/2009.

A revalidação automática foi publicada em DOU por meio da Resolução RE n° 519, de 12/10/2010.

**Após avaliação do cumprimento de exigência a petição foi indeferida e esta decisão publicada em DOU de 31/01/2011.**

**A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 10/02/2011, sob expediente n° 126525/11-3. Em relação a esse recurso, a decisão da Diretoria Colegiada de “*dar provimento ao recurso e retornar à área para conceder o pedido de cópia dos autos*” foi publicada no DOU de 06/11/2012 por meio do Aresto n° 132, de 05/11/2012.**

Em 13/11/2012 a Copre cadastrou a petição de renovação de registro do medicamento em tela por meio do expediente n° 0923046/12-7, para possibilitar a publicação do segundo indeferimento da petição de renovação de registro objeto deste recurso.

**O segundo indeferimento da renovação de registro foi publicado no DOU de 10/12/2012.**

O principal motivo de indeferimento foi a não apresentação dos estudos de bioequivalência.

**A empresa interpôs recurso administrativo contra o segundo indeferimento em 19/12/2012, sob o expediente nº 1023272/12-9, agora em julgamento.**

**Em 21/12/2012 foi emitido Despacho de Não Retratação pela área técnica.**

**Em 05/09/2013 foi protocolado Aditamento a este recurso por meio do expediente nº 0748476/13-3 apresentando novo cronograma para realização de estudo de bioequivalência, com o medicamento de referência levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg comprimido da Biosintética Farmacêutica Ltda, incluído em 02/08/2013 na lista atualizada de medicamento de referência. A previsão de entrega do relatório era janeiro/2014.**

Em 20/12/2013 por meio do expediente nº 0005254/14-0 a empresa solicitou nova petição de Renovação de Registro a qual foi revalidada automaticamente e publicada no DOU em 07/07/2014.

**Foi verificado que no Sineb consta um estudo de bioequivalência de código PBIO077/13, para levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg comprimido, do Centro Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas S/S Ltda, patrocinado pela Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., com medicamento de referência levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg comprimido da Biosintética Farmacêutica Ltda. O relatório final foi emitido em 01/07/2014, com resultado “bioequivalente”.**

Em 30/09/2016, quase oito anos depois do protocolo da renovação que se deu em 04/12/2008, o estudo PBIO077/13 foi enviado por meio do aditamento expediente nº 2347919/16-3 à alteração de excipiente de expediente nº 046290/08-0. Nessa mesma data a empresa protocolou petições pós-registro que se encontram com o *status* de “encaminhado ao setor”.

No Aditamento de expediente nº 2347887/16-8 a empresa além de enviar documentação complementar à renovação (343266/08-1) já indeferida, após exibir um histórico do processo, trouxe a justificativa das mudanças múltiplas, que seria para adequação ao medicamento de referência da Biosintética.

Não consta, em consulta ao Datavisa, solicitação de novo pedido de registro da Cristália para medicamento similar levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg comprimido.

## 2. ANÁLISE

A empresa solicitou Renovação de Registro do Medicamento Similar Parkidopa (*levodopa + carbidopa*), sob expediente nº 343266/08-1, em 04/12/2008.

O medicamento Parkidopa é de venda sob prescrição médica e a forma farmacêutica de comprimidos não é isenta da prova de biodisponibilidade relativa. Assim sendo, tendo-se em vista que esta é a segunda renovação de registro após a publicação da Resolução RDC nº 134/2003, era previsto que a empresa apresentasse o estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, caso contrário, deveria justificar o atraso na realização do mesmo, nos termos do art. 7º (com nova redação dada pela Resolução nº 37 de 03/08/2011).

De acordo com o relatado no Parecer da COREC, na petição de renovação de registro, na página 611, a empresa Cristália informou que “*o Estudo de Biodisponibilidade Relativa do medicamento PARKIDOPA, comprimidos, está em andamento, conforme Carta do Centro Responsável pela realização deste teste, a qual apresentamos em anexo. O laboratório Cristália compromete-se a enviar os resultados deste estudo na forma de aditamento a esta petição de renovação de registro, assim que estes estiverem disponíveis*”. No anexo consta a carta do Centro responsável Chromanalysis Análises Laboratoriais (MCM Análises Laboratoriais S.A.), de 24/11/2008, informando que o estudo de Bioequivalência do medicamento Parkidopa comprimido revestido encontrava-se em andamento, mais especificamente, o protocolo já havia sido aprovado no CEP. Informa-se ainda que esse estudo é uma parceria com a Synchrophar-Assessoria e Desenvolvimento de Projetos Clínicos S/S Ltda., responsável pelas Etapas Clínica e Analítica.

Por ocasião da análise do pedido de renovação, a área técnica encaminhou exigência à empresa, solicitando o estudo de biodisponibilidade relativa e, inclusive houve concessão de prorrogação de prazo de 60 dias. Em 08/10/2009 foi protocolado cumprimento de exigência, no qual a empresa informa que a etapa analítica do estudo de biodisponibilidade relativa foi iniciada pela empresa Chromanalysis, no entanto, esclarece que devido à dificuldade de desenvolvimento da metodologia analítica específica para análise da biodisponibilidade relativa solicitou reunião com a Anvisa.

Em reunião realizada com o Gadip/Anvisa em 30/09/2009 a empresa colocou a dificuldade da realização da especificidade da metodologia analítica para o estudo de Bioequivalência. Consta na ata que ficou acordado que a empresa Cristália deveria fazer a constatação de qual Centro tinha condições de realizar o estudo de Bioequivalência para levodopa + carbidopa e que deveria ser apresentado um cronograma para finalização da etapa referente à metodologia analítica do estudo, que seria analisada pela Cobio.

Em 08/10/2009 foi protocolado cumprimento de exigência em que consta a “Justificativa técnica sobre o desenvolvimento da metodologia analítica para análise da Bioequivalência de Parkidopa” elaborada pela Chromanalysis, datada de 05/10/2009 (página 125). Informa que o estudo de bioequivalência de Parkidopa teve o seu protocolo aprovado pelo CEP em 24/06/2008, tendo a sua etapa clínica sido realizada entre 05 e 15/01/2009, onde foram coletadas 1.672 amostras de sangue, cujas amostras de plasma foram encaminhadas ao Centro Analítico em 22/01/2009. Na página 241 do cumprimento de exigência apresenta-se o cronograma da Chromanalysis datado de 05/10/2009 propondo prazo total de 6 meses para finalização, incluindo o prazo para aquisição do padrão. Na página 243 deste documento consta o relatório clínico do estudo de bioequivalência, emitido pela Synchrophar, em 11/02/2009.

Em 30/03/2010 foi realizada nova solicitação de prorrogação de prazo para cumprimento de exigência por meio do expediente nº 260310/10-1. Na página 3 deste documento a Cristália esclarece que a empresa Chromalysis não conseguiu desenvolver o método analítico, conforme já havia relatado na reunião com o Gadip, tendo sido solicitada a transferência das amostras para o Centro ICF que já possui método validado para as análises. Dessa forma solicita *“a prorrogação do prazo para cumprimento ao item 6 desta exigência por mais 90 dias, uma vez que, o novo Centro contratado para a realização das análises, o ICF – Estudos e Pesquisas, prevê a entrega dos relatórios no mês de junho de 2010.”*

Em 01/07/2010, a empresa protocolou o aditamento nº 556797/10-1 e, na página 3 do documento, informa que após o recebimento das amostras o Centro ICF realizou a análise da estabilidade de longa duração antes do início das análises das amostras de plasma de voluntário e constatou que os resultados foram insatisfatórios, não atendendo aos critérios da RE nº 899/2003 (Guia que dispunha acerca da validação da metodologia analítica vigente à época) e, frente a tais resultados que a *“Cristália decidiu pelo cancelamento do estudo atual e, prontamente, decidiu pela realização de novo estudo de bioequivalência do produto Parkidopa, a ser conduzido pelo Centro ICF – Estudos e Pesquisas.”*. Na página 158 apresenta-se novo cronograma do Centro ICF, datado de 24/06/2010, informando que *“a entrega dos relatórios ao Patrocinador deverá ocorrer num prazo de até quatro meses após o recebimento do laudo de equivalência farmacêutica e dos medicamentos teste e referência.”*

Em 25/08/2010 protocolou o aditamento nº 726635/10-9 e, na página 3 do documento, informou que desde a decisão pela realização de novo estudo de biodisponibilidade relativa, a Cristália estaria com dificuldades na aquisição de amostras do medicamento de referência. Apresenta, na página 18 do documento, carta do fabricante do medicamento de referência, datada de 09/01/2010, informando que o mesmo estaria disponível no mercado somente durante o primeiro semestre deste ano.

Conforme pode ser observado no breve histórico descrito acima, foi concedido à empresa um período de tempo superior ao prazo dado pela RDC nº 134/2003 para apresentação do estudo em virtude das intercorrências expostas pela empresa e, mesmo assim, o estudo de biodisponibilidade relativa não foi apresentado. Assim sendo, em 31/01/2011 houve a publicação do indeferimento da petição de renovação de registro do medicamento.

A empresa interpôs recurso administrativo contra essa decisão em 10/02/2011, sob expediente nº 126525/11-3, para o qual a decisão da Diretoria Colegiada foi de “dar provimento ao recurso e retornar à área para conceder o pedido de cópia dos autos” conforme Aresto publicado no DOU de 05/11/2012.

Para dar cumprimento a essa decisão foi cadastrada a petição de renovação de expediente nº 0923046/12-7, a qual foi indeferida 10/12/2012, sendo objeto do presente recurso de 19/12/2012.

No que se refere às argumentações da empresa, ela informa na página 19 do presente recurso que *“o estudo de biodisponibilidade relativa não pode ser concluído por motivo de força maior, o desabastecimento do mercado do medicamento referência”* e,

ainda, informa que “por razões alheias à vontade da recorrente, o medicamento referência Sinemet deixou de ser comercializado a partir do segundo semestre de 2010, o que foi expressamente confirmado pelo laboratório Merck Sharp & Dohme”.

A ocasião do desabastecimento do medicamento de referência citado pela empresa foi dois anos após a petição de renovação. Desse modo, a Corec entende que não houve justificativa, por razões independentes de ações da empresa, para a não apresentação dos estudos de BDR/BE e que o cronograma não cumpre com o disposto no § 2º do art. 7º da RDC nº 134/2003, em relação a casos excepcionais.

Além disso, a Corec considera que não cabe a aplicação da Resolução RDC nº 05/2014 que dispõe sobre a possibilidade de admissão da juntada de documentos em sede de recurso administrativo em face de decisão que indefere pedido de renovação de registro de medicamento, já que não houve neste recurso juntada de documentos que tivessem sido iniciados antes do protocolo da petição recorrida. Vejamos o que prevê a RDC nº 05/2014:

*Art. 2º Os documentos passíveis de juntada em fase recursal são os referentes a estudos de bioequivalência, estabilidade ou validação de metodologia analíticas iniciados antes do protocolo da petição recorrida ou aqueles que, embora não tenham sido iniciados, estejam devidamente justificados na petição inicial.*

Segundo aquela Coordenação, não houve justificativa para a não adequação do produto bem como a não apresentação dos resultados do estudo de biodisponibilidade relativa já no momento do protocolo da petição de Renovação de registro de medicamento similar.

Portanto, a Corec considera que não há que se tomar decisão contrária àquela proferida pela área técnica, e opina pelo indeferimento do pleito nos termos do Parecer nº 102/2017.

No que se refere a este caso concreto, está claro que a empresa não iniciou os estudos com a devida antecedência de modo a se precaver de possíveis intercorrências. Por outro lado, ela mandou a justificativa para a ausência dos estudos no pedido de renovação, a qual este Diretor entende que foi aceita pela área técnica, culminando com envio de exigência e com a prorrogação para seu cumprimento. O motivo do indeferimento constante no Ofício foi a não apresentação dos estudos, descumprindo cronograma e os prazos concedidos, conforme transscrito abaixo:

*Descumpre o item 6 da exigência: até a presente data a empresa não apresentou o estudo de biodisponibilidade relativa; estando em desacordo com o Art. 7º da RDC nº 134/2003.*

Ademais, no que se refere a aceitação de justificativa da empresa para o atraso na apresentação dos estudos, em reunião realizada no Gabinete da Presidência – Gadip em 30/09/2009, que contou com a presença de representantes da área técnica, a empresa foi orientada a informar à Anvisa quando da contratação do novo Centro que conduziria a etapa analítica, o que ela fez em 30/03/2010.

Este relator entende que, nessa ocasião, a justificativa para o atraso do estudo SPH018/08 fora recebida e que a Anvisa oportunizou à empresa a continuidade desse estudo em outro Centro com a apresentação das informações a então Cobio.

Ocorre que, quando da continuidade dos estudos pelo ICF, as amostras foram desqualificadas pelo Centro em relação aos estudos de estabilidade, o que motivou o início de um novo estudo, fato que também foi comunicado e justificado à Anvisa. Nota-se que em 2010, quando o ICF deu continuidade aos estudos, haviam se passado quase dois anos desde o protocolo do pedido de renovação, quando o estudo SPH018/08 já teria começado. Nesse momento, a Cristália encontrou dificuldade em adquirir o medicamento de referência Sinemet, o que foi comunicado à Anvisa por meio de aditamentos ao pedido de renovação, e-mail, e petição de indicação de medicamentos de referência (documentos 9, 10 e 11 do recurso administrativo).

Portanto, se por um lado a empresa não conseguiu cumprir com o cronograma para a entrega dos estudos, por outro lado, ela procurou justificar o referido atraso e buscou alternativas para sua finalização junto à Anvisa.

O fato é que hoje, 10 (dez) anos após o pedido de renovação e 6 (seis) após o protocolo do recurso, consta no Sineb um estudo de bioequivalência aprovado para o produto (relatório final emitido pelo Centro em 01/07/2014) com o então medicamento de referência levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg comprimido da Biosintética Farmacêutica Ltda que consta na lista de medicamento de referência desde 02/08/2013.

A empresa também procurou adequar a formulação do seu medicamento ao medicamento referência da Biosintética por meio do protocolo de alteração maior de excipiente e alteração moderada de produção, após o indeferimento da renovação de registro (ocorrido em 10/12/2012). A recorrente afirma que tais alterações pós-registros dizem respeito à documentação técnica do biolote nº 13118489 fabricado em novembro/2013 e envia estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo realizados com o referido biolote.

Com a finalidade de subsidiar a análise desta Diretoria em relação ao risco de desabastecimento no caso de redução de oferta do produto Parkidopa no mercado, foi encaminhado à Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) o Despacho nº 335/2018/SEI/DIREG/ANVISA por meio do processo SEI nº 25351.938381/2018-80.

Em resposta ao referido documento, a GIMED encaminhou a Nota Técnica nº 146/2018/SEI/GIMED/GGFIS/DIMON/ANVISA. De acordo com a referida Nota, atualmente só existem dois medicamentos comercializados com os princípios ativos carbidopa + levodopa, o Carbidol, do LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A e o Parkidopa.

Para análise de participação do mercado foram consultadas as bases Sammed no último período apurado (1º semestre de 2018) e IMS PMB (base privada que apresenta 98% de cobertura através da coleta de dados reais de Atacadistas e da projeção da venda de um painel com 100 farmácias espalhadas pelo país).

De acordo com a base Sammed, em relação às apresentações com destinação hospitalar o Carbidol responde por 15% do mercado e o Parkidopa por 19%. No que se refere às apresentações de venda ao varejo o Carbidol responde por 45% do mercado e o Parkidopa por 21%.

De acordo com o IMS, referente à comercialização entre janeiro e setembro/2018, considerando todas as apresentações comercializadas, o Carbidol responde por 76% do mercado e o Parkidopa com 24%. Ressalta-se que no mês de ago/2018, que corresponde ao último mês consultado nesse banco, cada um dos dois medicamentos respondeu por 50% das vendas.

A conclusão constante na Nota Técnica é de que é possível que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento Parkidopa, tanto no mercado varejista quanto no mercado total, considerando a matriz de risco utilizada pela área técnica. Tal avaliação deve-se ao fato de que o medicamento pertence a classe terapêutica sensível para fins de análise de risco de desabastecimento, N04A0 – ANTIPARKINSONIANOS, que é de uso crônico, que a associação carbidopa + levodopa está listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e que permaneceria apenas um *player* no mercado.

Destaca-se que estamos falando de um mercado altamente concentrado e, caso haja indisponibilidade do medicamento Carbidol por qualquer motivo, temporária ou definitivamente, o mercado ficará totalmente desabastecido dessa associação. De acordo com o IMS PMB, mensalmente são vendidas cerca de 30.000 apresentações da associação carbidopa + levodopa.

Ressalta-se ainda que há 8 (oito) anos haviam 5 (cinco) produtos com essa associação no mercado. Hoje, dois deles não possuem mais registro válido, quais sejam, Sinemet (MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA) comercializado até 2010 e o Parklen (BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A) comercializado até 2014. Registra-se que nenhuma das duas empresas protocolizou novo pedido de registro para carbidopa + levodopa. Já o produto genérico Carbidopa + Levodopa (BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA) tem registro válido até 11/2020, mas a empresa protocolizou descontinuação definitiva de fabricação em 09/06/2016 e desde de 2017 o medicamento não é comercializado de acordo com a base Sammed.

Além disso, caso o indeferimento do pedido de renovação do Parkidopa seja mantido, supondo que haja interesse da Cristália em protocolizar novo pedido de registro, a empresa deverá patrocinar novo estudo de BDR em comparação ao medicamento similar Carbidol da empresa Teuto, cujos estudos de BDR foram conduzidos frente a outro medicamento genérico, o Carbidopa + Levodopa da Biossintética, o mesmo medicamento de referência do estudo PBIO077/13 do Parkidopa.



### 3. VOTO

Considerando que a ausência do Parkidopa do mercado pode causar grande impacto para os usuários e para o SUS;

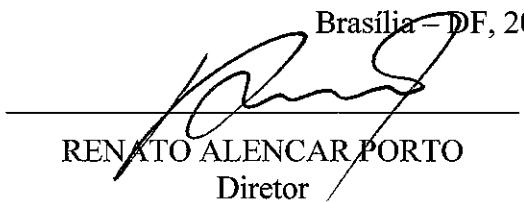
considerando que se trata de um mercado concentrado, não se observando interesse no registro da associação por outras empresas nos últimos anos;

considerando que o processo de registro hoje, aparentemente, está instruído com a documentação necessária para análise da adequação do produto como medicamento similar;

entendo razoável e de interesse para a saúde que o processo retorne para análise do pedido de renovação, considerando os estudos de biodisponibilidade relativa apresentados, e análise das petições pós-registro protocolizadas para adequação do produto.

Portanto, voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO AO RECURSO com retorno do processo para análise da área técnica nos termos deste Voto.

Brasília - DF, 20 de novembro de 2018.



RENATO ALENCAR PORTO

Diretor

Diretoria de Regulação Sanitária - DIREG/ANVISA