



RELATÓRIO E VOTO Nº 147/2018/DSNVS/ANVISA

Empresa: EMS S/A
CNPJ: 57.507.378/0003-65
Medicamento: amoxicilina + clavulanato de potássio
Forma farmacêutica: comprimido revestido
Processo nº: 25351.189327/2006-66
Expediente nº: 2267957/17-0

1. RELATÓRIO

Em 24/03/2017, sob o expediente nº 0487979/17-1, foi protocolada a petição de renovação de registro de medicamento genérico, referente ao produto amoxicilina + clavulanato de potássio, comprimido revestido.

Não foi expedida notificação de exigência para a referida petição.

Em 27/11/2017, a petição de renovação de registro foi indeferida, e tal decisão foi publicada no Diário Oficial do União (DOU) nº 226 por meio da Resolução Específica (RE) nº 3099, de 23/11/2017.

A empresa tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento da petição por meio do Ofício/Unidade de Triage/Anvisa nº 2147905174/2017, enviado em 27/11/2017 e lido pela empresa naquele mesmo dia.

Em 06/12/2017, a empresa interpôs Recurso administrativo contra a decisão sob o expediente nº 2267957/17-0.

Em 20/12/2017, foi emitido o Despacho de Não Retratação pela área técnica.

Na ROP 006/2018, pedi vistas do processo.

2. ANÁLISE

Conforme preconizado no art. 43, inciso III e art. 13 da RDC nº 60/2014, a solicitante deveria ter protocolado o Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos. Além disso, o art. 43, inciso III, cita taxativamente que para efeito de renovação do registro de medicamentos na Anvisa, todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro, deverão apresentar sumário executivo do RPF do mesmo período.

No entanto, em que pese tais considerações e a obrigatoriedade conforme já descrita, quanto à necessidade de apresentação do RPF para as renovações de registro de medicamentos, já houve decisões da Diretoria Colegiada – DICOL afastando indeferimentos por não ter havido o cumprimento do art. 43, inciso III e art. 13 da RDC



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DIRETORIA DE ARTICULAÇÃO E COORDENAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE
VIGILÂNCIA SANITÁRIA - DSNVS

nº 60/2014, isto é, a DICOL entendeu que, na fase de análise preliminar, mesmo diante da ausência de apresentação do RPF no momento do protocolo inicial, o pedido deveria retornar à área técnica para análise integral. Cito 3 precedentes julgados na ROP 029/2017, a saber:

3.4.7.10

Relator: William Dib

Recorrente: Laboratórios Libra do Brasil Ltda.

CNPJ: 94.869.054/0001-31

Processo: 25351.018844/01-85

Expediente: 1490362/17-8

Corec

- Requerimento de sustentação deferido e requerimento de sigilo indeferido. Sustentação oral realizada pela Sra. Aline Mendes Coelho.

- A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, CONHECER e DAR provimento ao recurso, com retorno à Área Técnica para análise integral dos pedidos de renovação de registro, considerando todos os documentos que constam no processo, nos termos do voto do relator - Voto nº 034/2017 - Dimon/Anvisa.

3.4.7.11

Relator: William Dib

Recorrente: Laboratórios Libra do Brasil Ltda

CNPJ: 94.869.054/0001-31

Processo: 25351.020574/01-45

Expediente: 1591953/17-6

Corec

- Requerimento de sustentação deferido e requerimento de sigilo indeferido. Sustentação oral realizada pela Sra. Aline Mendes Coelho.

- A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, CONHECER e DAR provimento ao recurso, com retorno à Área Técnica para análise integral dos pedidos de renovação de registro, considerando todos os documentos que constam no processo, nos termos do voto do relator - Voto nº 034/2017 - Dimon/Anvisa.

3.4.7.12

Relator: William Dib

Recorrente: Natulab Laboratório S. A.

CNPJ: 02.456.955/0001-83

Processo: 25351.023604/01-11

Expediente: 1618599/17-4

Corec

- Sustentação oral realizada pela Sra. Patrícia Fukuma.

- A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, CONHECER e DAR PARCIAL provimento ao recurso, com retorno à Área Técnica para análise integral do pedido de renovação de registro, considerando



todos os documentos que constam no processo, nos termos do voto do relator - Voto 035/2017/Dimon/Anvisa.

Vale o registro de que os votos da Diretoria de Controle e Monitoramento Sanitários/DIMON, exarados na ROP 029/2017, acompanhados por unanimidade (estando presentes o Diretor-Presidente Substituto Fernando Mendes Garcia Neto e o Diretor Renato Alencar Porto, além do Diretor relator William Dib), registraram a possibilidade de emissão de exigência em tais casos.

Na ROP 006/2018, após a leitura do Voto/DIGES nº 015/2018, o relator Diretor-Presidente Jarbas Barbosa se posicionou pela obrigatoriedade da apresentação do RPF no protocolo inicial para a renovação de registro de medicamentos. Ressalto que o então Diretor-Presidente não estava presente na ROP 029/2017.

Diante da necessidade de se avaliar a situação e harmonizar o entendimento, solicitei vistas do processo.

O medicamento genérico amoxicilina + clavulanato de potássio 850MG + 125MG, comprimido revestido teve o registro concedido em 01/10/2007, na vigência da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 16/2007, sendo a primeira renovação de registro protocolada em 29/03/2012, por meio do expediente nº 026152/12-5. Nos termos da referida Resolução, vigente à época, a empresa deveria apresentar na renovação de registro o relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica. Nesse particular, cumpre apontar que consta no sistema Datavisa uma notificação de exigência (nº 2467343/16-9), exarada em 08/11/2016, solicitando esclarecimentos sobre os estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa do medicamento e a sua formulação. A referida exigência não traz questionamentos sobre o relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica, presumindo por esta relatoria que não houve evidências de problemas relacionados à farmacovigilância do medicamento em questão, no quinquênio da primeira renovação de registro.

A segunda renovação de registro do medicamento genérico foi protocolada em 24/03/2017, expediente 0487979/17-1, aproximadamente 80 (oitenta) dias após a vigência da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 60/2014. Importante contextualizar, que no período do protocolo da petição de renovação no checklist disponível no portal da Anvisa não constava a necessidade de apresentação do documento RPF para esta petição, sendo essas informações recentemente atualizadas pela Gerência Geral de Medicamentos no portal da Anvisa, disponível no endereço descrito abaixo:

Renovação de registro – Similar:

<https://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/Consultas/ConsultaAssuntoCheckList.asp?pCoAssunto=142&sArea=Medicamento>

e

Renovação de registro – Genérico:

<https://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/Consultas/ConsultaAssuntoCheckList.asp?pCoAssunto=143&sArea=Medicamento>



Destaco que a RDC 60/2014 à época, dispunha sobre *os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares*, e trazia a necessidade de apresentação do Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) no caso das renovações e foi revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017.

Embora a RDC n. 200/2017, em seu inciso III, artigo 47, tenha mantido a obrigatoriedade de apresentação do RPF para a renovação do registro de medicamentos, o mencionado dispositivo encontra-se, hoje, sob processo de revisão, com a previsão de ser suprimido.

Trata-se da *Consulta Pública para Revisão da RDC nº 04/2009 que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano* aprovada pela DICOL em 28/08/2018, na Reunião Ordinária Pública – ROP 019/2018:

2.2.1 Diretor Relator: William Dib

Processo SEI: 25351.065381/2016-34

Assunto: Proposta de Consulta Pública para para Revisão da RDC nº 04/2009 que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

Área: GFARM/GGMON

- Item deliberado em conjunto com o item 2.1.1 desta Ata.

- Apresentação realizada pelo servidor Marcelo Vogler de Moraes, Gerente de Farmacovigilância (GFARM/GGMON). A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, APROVAR, nos termos do voto do relator – Voto nº 072/2018/SEI/Dimon/Anvisa:

I - Consulta Pública, com disponibilização para manifestações da sociedade pelo prazo de 60 (sessenta) dias, sobre Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que dispõe sobre Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano;

II - Consulta Pública, com disponibilização para manifestações da sociedade pelo prazo de 60 (sessenta) dias, sobre Proposta de Instrução Normativa - IN que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos;

III - Relatoria do tema definida por sorteio realizado nesta Reunião, para o Diretor Fernando Mendes Garcia Neto, em consonância com a decisão da Dicol na Reunião Ordinária Pública 18/2018 de 14/08/2018, item 2.4.1.

O texto da minuta de RDC aprovado para Consulta Pública, em seu art. 51, preconiza **a revogação da obrigatoriedade de apresentação de RPF para fins de renovação**. Vejamos (Documento SEI 0290828):

Art. 51. Ficam revogados o inc. V do art. 18 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 29 de maio de 2014; o inc. III do art. 47 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017; o inc. II do art. 119 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011; o inc. IV e o §3º do



art. 35 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014; o §2º do art. 48, da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 24, de 14 de junho de 2011; e o inc. IX do art. 37 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009.

Além disso, a Nota Técnica nº 102/2018/SEI/GGMED/DIARE/ANVISA (documento SEI 0314039) trouxe manifestação favorável da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos/GGMED/ANVISA a respeito das revogações trazidas na Minuta de RDC levada à Consulta Pública:

Sobre a revogação de dispositivos relacionados a normas afetas à GGMED, os quais constam no art. 51 da minuta de RDC, a GGMED manifesta concordância, com a seguinte consideração: foi proposta a revogação do inc. II do art. 119 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011 (dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências). Observou-se, entretanto, que não foi proposta a revogação do inciso III do referido artigo, sobre requerimento de plano de minimização de risco, conforme RDC nº. 4/2009 e suas posteriores atualizações, na renovação de registro. Sugere-se a inclusão de revogação também do inc. III do art. 119 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 49.

(...)

3. VOTO

Em que pese o indeferimento da renovação de registro ter sido baseado na ausência de documentação prevista em Resolução desta Anvisa, não há como esta relatoria desconsiderar a importância do medicamento genérico, para o qual o processo foi saneado com a regularização do fabricante fármaco. Esta pauta foi discutida e priorizada nesta Dicol para o fabricante da amoxicilina de praticamente todos os registros nacionais deste antibiótico, uma vez que possui amplo uso terapêutico. Ademais, consta no processo o Parecer de Aprovação, de 16/02/2017, para novo estudo bioequivalência/biodisponibilidade relativa realizado em 28/11/2016 entre o medicamento genérico em questão e a referência (Clavulin BD).

Para a tomada de decisão desta relatoria, não há como deixar de apontar os princípios da razoabilidade, da economicidade processual e os esforços realizados na Gerência Geral de Medicamentos para o cumprimento dos prazos e tratamentos da fila de análise, sendo que a manutenção deste indeferimento poderá resultar em 6 (seis) novos processos de registro para serem novamente avaliados e culminar com a retirada de antibióticos importantes do mercado, prejudicando o seu acesso.

Por fim, considerando que:

- o medicamento amoxicilina+clavulato é o genérico e designado como matriz para cinco processos “clone” de registros já concedidos e um processo em avaliação, os quais são:



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
**DIRETORIA DE ARTICULAÇÃO E COORDENAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE
VIGILÂNCIA SANITÁRIA - DSNVS**

- 25351.290881/2018-29 (Aguardando análise do cumprimento de exigência)
 - 25351.522944/2015-79 (Publicado deferimento)
 - 25351.522896/2015-19 (Publicado deferimento)
 - 25351.521212/2015-61 (Publicado deferimento)
 - 25351.521157/2015-18 (Publicado deferimento)
 - 25351.252778/2015-38 (Publicado indeferimento)
- (fonte: datavisa, consultado em 08/10/2018)

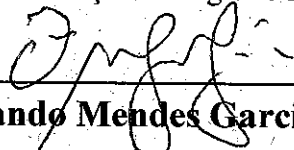
- a manutenção do indeferimento desta petição de renovação, levaria automaticamente ao cancelamento do seu registro e, por conseguinte de todos os registros clones a ele atrelados; e

- o lapso temporal da atualização dos documentos listados no checklist da petição de renovação de registro do medicamento genérico disponível no portal da Anvisa, o retorno da petição para área técnica, significa avaliar o RPF apresentado na petição de recurso, ou seja, tal medida, exigirá um esforço menor da administração pública, sem a retirada de um medicamento genérico do mercado.

Diante do contexto apresentado, voto para que sejam padronizadas as decisões referentes a ausência do RPF para os protocolos de renovação que foram submetidos na vigência do checklist desatualizado, ou seja, que a partir de agora seja aceito este documento, quando apresentado na fase recursal.

Voto também para retornar a petição de renovação ora em análise e opinio por CONHECER do recurso e DAR PROVIMENTO a ele.

Este posicionamento refere-se às apresentações citadas no PARECER TÉCNICO do indeferimento da renovação de registro Expediente: 0487979/17-1.


Fernando Mendes Garcia Neto

Diretor

Diretoria de Coordenação e Articulação do Sistema Nacional de Vigilância
Sanitária