

VOTO Nº N° 39/2020-QUARTA DIRETORIA/ANVISA/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Empresa: Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ: 58.430.828/0001-60

Medicamento: Metrexato (metotrexato de sódio)

Forma farmacêutica: comprimido simples

Processo nº: 25000.001792/99-29

Expediente nº: 2085950/17-3 e 2085948/17-1

Área responsável: GGMED

Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

1. **RELATÓRIO e ANÁLISE**

Trata-se de medicamento similar classificado terapeuticamente como antineoplásico, com apresentação na forma de comprimido simples na concentração de 2,5mg de metotrexato de sódio, indicado para artrite reumatoide e psoríase. Seu registro foi concedido em 03/02/2000 (DOU nº23-E, Seção 1).

O produto já teve duas renovações de registro indeferidas anteriormente. A primeira, protocolada em 2009 (expediente nº 574565/09-9), teve indeferimento publicado em 23/5/2011. Em instância recursal, à época Corec, sugeriu dar provimento ao recurso e o mesmo retornou para a análise após deliberação da Dicol (Aresto nº110/2013).

Por esse motivo, foi criada a petição de expediente nº 0614961/13-8, a fim de reanalisar a renovação de registro do medicamento. Novamente o pleito foi indeferido, conforme RE nº 129 de 17/01/2014, publicado no DOU nº 13 de 20/01/2014. Um dos motivos do indeferimento foi o fármaco autorizado, uma vez que a documentação encaminhada não esclareceu se o fabricante utilizado era a empresa Sunray Pharmaceutical Co. Ltd ou Aurisco Pharmaceutical Limited (fabricante aprovado). Adicionalmente, a empresa informou, junto a essa renovação, que pretendia fabricar o medicamento utilizando princípio ativo fabricado pela empresa Excella GmbH. Para isso foi protocolada Inclusão de local de fabricação do fármaco (expediente nº 0232301/12-0).

Sobre o item de indeferimento relacionado ao fabricante do fármaco, um dos principais motivos descritos pela área técnica foi a produção do medicamento (lote comparador apresentado junto ao perfil de dissolução e lote da estabilidade) com fabricante de IFA não aprovado (Sunray Pharmaceutical Co. Ltda) e com alteração de processo produtivo não autorizada (alteração de malha).

Em sua argumentação a empresa alega que o item resta superado, baseado na deliberação anterior da Dicol e no julgamento do recurso administrativo expediente nº 0083637/14-1,

publicado no Aresto nº 536/2016, que concluiu unanimemente por conhecer e dar provimento ao recurso, retornando o pleito à análise. De acordo com o Voto nº 24/2016, a principal motivação para dar provimento ao recurso e retornar o pleito à análise foi que a suspensão da produção do produto poderia restringir a oferta do medicamento ao SUS. Nesse contexto, o item não resta superado, uma vez que a decisão da diretoria não deferiu o pleito, tampouco questionou as motivações técnicas que levaram ao indeferimento, pelo contrário, demandou que fosse novamente analisado.

Em relação à alteração de produção, item de indeferimento questionado junto à notificação de exigência, foi considerado insatisfatoriamente respondido pela área técnica. A alteração de malha foi justificada pela empresa como uma melhoria na classificação do amidoglicolato de sódio, no entanto, de acordo com a ordem de produção houve aumento da espessura da malha.

Em contraponto, a empresa argumenta que a alteração ocorreu conforme legislação vigente à época (RE nº 893/2003), uma vez que sua interpretação da norma era que as “Mudanças nas etapas no processo de produção ou no processo em si” seriam modificações como alteração de via úmida para via seca, não incluindo a alteração da malha. Por isso não protocolou alteração, apenas abriu o controle de mudanças (CM CA 014/2008). A referida documentação do controle de mudanças não foi encaminhada junto ao recurso.

A utilização de fabricante de fármaco e de processo de produção não aprovados incorrem em aumento do risco sanitário e estão em desacordo com as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Outro item de indeferimento foi a ausência de perfil comparativo de impurezas completo. Contra esse item, a empresa alega que:

“(...) a ANVISA ainda não possui um guia específico para a realização do perfil e, portanto, torna-se inviável para a Requerente realizar um estudo nos "moldes" que a ANVISA deseja receber, visto que carece no sistema normativo vigente uma orientação de como o estudo deve ser feito.”

Ao enviar apenas os laudos e a comparação das especificações dos fabricantes Aurisco e Excella com as especificações das farmacopeias britânicas e americana, a empresa não atende ao esperado para um perfil comparativo de impurezas. Adicionalmente, houve menor restrição para a condição proposta no que se refere ao número de solventes residuais controlados e à especificação da impureza R-metotrexato sem justificativa (de 0,5% para 3,0%). Por fim, na falta de um guia nacional específico, a empresa poderia adotar como referência o guia ICH Q3A(R2) para discutir como reportar e controlar as impurezas do IFA.

Sobre a ausência de registro do IFA, produzido pelo fabricante proposto, a empresa solicitou, pela segunda vez, em 02/01/2017, a concessão de registro de IFA Excella expediente 2576509/16-4. Obteve seu registro em 03 de janeiro de 2019, por meio da RE nº 21, sendo que a empresa Excella GmbH & Co. KG e a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos foi publicada em 12 de fevereiro de 2020 por meio da RE nº 419.

A empresa expôs em reuniões realizadas nesta Diretoria, sendo a última realizada no dia 05.03.2020, que concluiu estudo de Bioequivalência conduzido com Metrexato versus Ledertrexate – Pfizer, S.A. de C.V., México, bem como estudo de Bioequivalência conduzido com Metrexato versus Methotrexate Tablets, USP, medicamento de referência perante o Orange Book.

Conforme informação fornecida pela empresa, ambos estudos de Bioequivalência encontram-

se na Anvisa sob expediente nº 0589579/19-1 e aguardam o julgamento deste recurso para o seu devido andamento.

Também, relatou a empresa que os estudos contemplam o uso do insumo ativo aprovado da fabricante Excella GmbH & Co. KG, bem como a alteração no processo produtivo, relacionada à modificação da malha.

Em relação à alegação da empresa sobre a possibilidade de desabastecimento do mercado, em consulta à GIMED/GGFIS, foi informado que o produto Metrexato participou com 43% do total de comprimidos de metotrexato comercializados no período de setembro de 2019 até fevereiro de 2020. Apenas 2 empresas (Blau Farmacêutica S.A e Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A) concorreram no mercado de medicamentos com o princípio ativo metotrexato, na concentração de 2,5mg da forma farmacêutica comprimido no último período apurado. Considerando o método atualmente empregado, a GIMED entende que é **provável** que haja redução na oferta de comprimido à base de metotrexato 2,5mg no mercado nacional caso o medicamento de interesse (Metrexato) tenha sua fabricação descontinuada

2. VOTO

Sendo assim, voto por conhecer e dar provimento ao recurso para que sejam avaliadas as informações atualizadas nas renovações, considerando principalmente sua importância na assistência ao SUS e provável redução na oferta do referido medicamento.



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 27/03/2020, às 17:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0954077** e o código CRC **4F2BF689**.