

**VOTO Nº 82/2020/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25992.017524/76

Expediente nº 3474671/19-4

Recurso administrativo o qual impugna a decisão da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) por negar provimento a recurso anterior, este último interposto em razão do indeferimento de petição de Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no País, referente ao medicamento similar Gestrelan (etinilestradiol + levonorgestrel), forma farmacêutica comprimido, protocolada em 01/04/2014, sob o expediente nº 0243046/14-1. Não foram apontados motivos de indeferimento em relação à tecnologia farmacêutica, os intervalos de confiança da razão Concentração máxima (CmaxT/CmaxR) e da razão Área Sobre a Curva (ASCT/ASCR) estão dentro do limite de aceitação para ambos ativos, as justificativas apresentadas em relação à não interferência da dipirona para os resultados do teste não foram discutidas e as amostras dos voluntários não foram armazenadas em geladeira. CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso administrativo, para determinar que as justificativas apresentadas pela empresa no cumprimento de exigência e nos recursos sejam avaliadas pela Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER).

Empresa: Biolab Sanus Farmacêutica LTDA

CNPJ: 49.475.833/0001-06

Medicamento: Gestrelan (etinilestradiol + levonorgestrel)

Forma farmacêutica: comprimido

Relator: Rômison Rodrigues Mota

**1. Relatório**

Trata-se de recurso administrativo o qual impugna a decisão da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) por negar provimento a recurso anterior, este último interposto em razão do indeferimento de petição de Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no País, referente ao medicamento similar Gestrelan (etinilestradiol + levonorgestrel), forma farmacêutica comprimido, protocolada em 01/04/2014, sob o expediente nº 0243046/14-1.

Em relação à tecnologia farmacêutica, foram emitidas 03 (três) Notificações de Exigência[1], sendo protocolados os respectivos cumprimentos de exigência[2]. Para o Estudo de biodisponibilidade relativa/Bioisenção da referida petição, protocolado em 07/06/2016[3], foi emitida uma Notificação de Exigência[4], sendo seu cumprimento protocolado em 26/06/2018[5].

Após análise dos cumprimentos de exigência a petição foi indeferida em 08/10/2018, conforme publicação na edição 194/2018 do Diário Oficial da União (DOU), por meio da Resolução Específica (RE) nº 2.712/2018, de 04/10/2018.

O indeferimento do pleito se deu pela reprovação do estudo de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa, código Stph 53/12, realizado em pacientes sadios do sexo feminino comparando o medicamento teste etinilestradiol + levonorgestrel, fabricado pela requerente versus o medicamento de referência nacional Nordette®, fabricado pela empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda..

Conforme o Parecer Técnico nº 204/2018, elaborado pela Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER), o medicamento dipirona foi administrado a diversos voluntários durante a condução da etapa clínica do estudo, entretanto, o medicamento não fez parte da avaliação de medicações concomitantes realizada na validação do método bioanalítico, o que estaria em desacordo com o disposto no art. 7º da RDC 27/2012. O outro motivo de reprovação do estudo foi que junto as duas primeiras corridas de amostras de voluntários foram adicionadas amostras para a condução de ensaio de estabilidade em geladeira, em desacordo com o disposto no art. 6, da RDC 27/2012, o qual dispõe que *“Antes da implementação de um método bioanalítico, deve ser realizada validação total.”*

Diante da reprovação do estudo Stph 53/12, a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) concluiu que não restara comprovada a intercambialidade entre o medicamento pleiteado e o medicamento de referência, e comunicou à empresa, o indeferimento da petição de registro por meio de Ofício[6], enviado em 09/10/2018 e lido pela empresa na mesma data.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 07/11/2018, sob o expediente nº 1067259/18-1. Em seu recurso, além de argumentar que a ausência de exigência prejudicou a análise e a apresentação de esclarecimentos que fariam com que a área técnica não indeferisse o pleito, a empresa apresentou justificativas técnicas relacionadas aos motivos de indeferimento.

Foi emitido o Despacho de Não Retratação nº 167/2018 pela área técnica em 11/12/2018. A GGREC conheceu e avaliou em segunda instância administrativa o recurso[7], decidindo por negar provimento a ele, decisão que consta publicada na edição 237/2019, do Diário Oficial da União, segundo o Aresto nº 1.328, de 09/12/2019.

A GGREC comunicou a referida decisão à empresa, por meio de Ofício[8], ao qual fora anexado o Voto nº 308/2019/CRES1/GGREC. No citado voto, não consta discussão sobre as justificativas enviadas pela empresa no recurso, o relator menciona apenas que a recorrente não apresentou novos fatos ou comprovou que houve ilegalidade do ato e nem erro técnico no indeferimento da referida petição.

Diante da decisão da GGREC a Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, interpôs, em 13/12/2019, o recurso administrativo, expediente nº 3474671/19-4, à Diretoria Colegiada. Nessa nova peça recursal, a empresa relata que foi notificada por ofício eletrônico, informando que o Parecer nº 204/2018 teve como conclusão o indeferimento do pedido de inclusão de nova forma farmacêutica, em razão de reprovação de estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, apesar de informar que os intervalos de confiança da razão Concentração máxima (CmaxT/CmaxR) e da razão Área Sobre a Curva (ASCT/ASCR) estavam dentro dos limites de aceitação para ambos ativos.

Para atestar a bioequivalência do medicamento, a recorrente apresenta os textos do Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência, afirmando que o estudo atende à legislação sanitária vigente.

A empresa alega ainda que, em julgamento análogo, a DICOL deu provimento ao Recurso Administrativo, expediente nº 0401361/19-1, e reforça que qualquer entendimento diferente é *in verbis*:

*“...passar por cima da Diretoria Colegiada, especialmente quando se tem ciência do presente aqui comprovado”.* Assim, a decisão deveria ser replicada para o presente caso, sob pena de infringir o princípio da isonomia que deve permear a administração pública.

Relata, ainda, que aguardou cerca de quatro anos sem que fossem solicitados esclarecimentos quanto ao estudo de bioequivalência e a ausência de exigência prejudicou a análise e apresentação de explicações, que fariam com que a área técnica não indeferisse o pedido de registro.

Em relação aos motivos de reprovação, a recorrente argumenta que são de inteira responsabilidade do Centro de Equivalência contratado, devidamente autorizado pela ANVISA, sendo a empresa penalizada por entendimento subjetivo praticado por terceiro contratado, em razão da obrigatoriedade regulatória.

Quanto ao motivo relativo a não inclusão da dipirona na avaliação de medicações concomitante realizada na validação do método bioanalítico, a recorrente transcreveu o art. 7º da RDC nº 27/2012:

*“Art. 7º. A interferência de metabólitos, fármacos de uso concomitantes, produtos de degradação formados durante o preparo da amostra, nicotina, cafeína e outros possíveis interferentes deve ser avaliada sempre que necessário.”*

Da leitura da supracitada norma, a recorrente denota a subjetividade inserida ao final do dispositivo em comento, ao inserir a expressão *“sempre que necessário”* sem, contudo, determinar quando for necessário ou não. Alega que para o caso em questão, não foi verificada a necessidade técnica de tal avaliação, uma vez que os métodos desenvolvidos utilizam padrões internos deuterados - tanto para a etinilestradiol, como para o levonorgestrel, princípios ativos do medicamento Gestrelan, e estes se demonstraram corretamente adequados, específicos e robustos em todo processo de validação e na análise dos voluntários.

Entende, também, que seria quase impossível testar efetivamente a interferência de todos os possíveis metabólitos envolvidos num estudo clínico, levando em conta as inúmeras possíveis variáveis.

A recorrente enfatiza que o método utilizado foi por cromatografia de alto desempenho acoplada a espectrômetro de massas, e cita que os “possíveis interferentes” da etapa analítica seriam as substâncias com as mesmas relações massa/carga ( $m/z$ ) dos analitos e com os mesmos íons fragmento, e/ou substâncias que possuíssem o mesmo tempo de retenção e ainda fossem capazes de interferir na ionização dos analitos.

A empresa explica que eliminou os fatores de interferências citados, pois o metabólito de degradação possui estrutura e peso molecular distintos e foram utilizados padrões internos marcados isotopicamente, fazendo com que as interferências sofridas fossem compensadas. Entende, assim, que ficou evidente que o metabólito da *dipirona*, o 4-MAA não possui a mesma transição que o etinilestradiol ou o levonorgestrel.

De acordo com a empresa, outra comprovação de que a dipirona administrada na etapa clínica e o seu metabólito MAA não interferiram na etapa analítica pode ser verificada na análise estatística realizada, onde houve supressão dos voluntários 03, 05, 09, 21, 27, 30 que receberam a dipirona.

O outro item de indeferimento está relacionado a constatação da Coordenação de Equivalência Terapêutica que foram adicionadas amostras para a conclusão de ensaio de estabilidade em geladeira junto as duas primeiras corridas de amostras dos voluntários, LVG02LIST01 e LVG02LIST02, o que estaria em desacordo com o disposto no art. 6, da RDC 27/2012. O citado artigo dispõe que “Antes da implementação de um método bioanalítico, deve ser realizada validação total”, sendo apenas possível a conclusão do ensaio de estabilidade de longa duração desde que iniciada antes da análise da primeira amostra.

Quanto a este motivo, a recorrente declara que o teste de estabilidade em geladeira foi realizado conforme procedimento padrão interno do Centro de Equivalência NUBEC, conforme Anexo 3 – 5.9.1 do recurso, todavia, o mesmo não foi utilizado nem nas listas “LVG02LIST01 e LVG02LIST02”, nem nas posteriores deste estudo. Isto porque as amostras não precisaram e não foram colocadas em geladeira. O referido teste foi realizado para atender a procedimento interno e à necessidade da utilização desta validação em estudos subsequentes.

Esclarece que o método não foi alterado e, independentemente da inclusão desse teste, este demonstrou sua robustez, não implicando em alteração dos valores quantificados, realizados em voluntários.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 64/2020.

## 2. **Análise**

Quanto à admissibilidade do presente recurso, verifica-se o atendimento aos pressupostos objetivos e subjetivos conforme determina a legislação vigente, havendo previsão legal para o recurso administrativo e sendo este tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a ANVISA, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. O atendimento aos pressupostos ora mencionados se fundamenta no Art. 63 da Lei nº 9.784/1999, Art. 6º e Art. 8º da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 266/2019, Art. 38 do Anexo I da RDC nº 255/2018 e § 3º do Art. 3º da Lei nº 13.411/2016.

Em relação ao mérito do presente recurso, primeiramente é importante esclarecer que não prospera a colocação da requerente de que o julgamento do Recurso Administrativo, expediente nº 0401361/19-1, para o qual a decisão da Dicol foi dar provimento, sirva como caso análogo. Para esclarecimentos do ocorrido, remete-se que, naquela reunião, no assunto em pauta, debateu-se o indeferimento relacionado a não apresentação de estudo de biodisponibilidade relativa em renovação do registro, onde não foi efetuado o cumprimento de exigência técnica pela recorrida.

A justificativa da DICOL, para dar provimento ao recurso, deu-se em razão de que a recorrente contra argumentou que a instabilidade no sistema de peticionamento impossibilitou o seu cumprimento, sendo este devidamente atestado pela área de sistema da ANVISA (GGTIN), não restando à DICOL alternativa ao não ser oportunizar a aceitação da documentação acostada no cumprimento de exigência, remetendo-a para análise técnica. Dessa forma, é descabida a assertiva da recorrente de que a decisão deve ser replicada para o presente caso, sob pena de infringir o princípio da isonomia que deve permear a administração pública.

Quanto ao item de indeferimento relacionado à avaliação da interferência da administração concomitante de dipirona e, consequente, quantificação do metabolito 4-MAA no estudo, o art. 7 da RDC 27/2012 determina que a avaliação seja feita "sempre que necessário".

Em sua argumentação a empresa informa que não verificou a necessidade técnica de tal avaliação, uma vez que os métodos desenvolvidos utilizam padrões internos deuterados - tanto para a etinilestradiol, como para o levonogrestrel, princípios ativos do medicamento Gestrelan, e estes se demonstraram corretamente adequados, específicos e robustos em todo processo de validação e na análise dos voluntários.

A GGREC, em seu despacho de não retratação, considerou que a recorrente apresentou essa informação apenas em fase recursal, entretanto, a justificativa de que o método utilizado possuía capacidade de não sofrer interferências do metabolito deveria estar inicialmente delineada no estudo, visto que havia previsibilidade de seu uso. De acordo, ainda, com a GGREC, a exclusão de dados das

voluntárias 03, 05, 09, 21, 27, 30, que receberam dipirona durante a etapa clínica do estudo Stph nº53/12, estaria em desacordo com a Resolução RE nº1.170/06, que limita a exclusão de voluntários participantes do estudo.

Apesar do argumentado pela GGREC, destaco que a empresa apresentou a justificativa, para não realização do teste com a dipirona, pela primeira vez, em cumprimento à exigência técnica, reiterando e complementando sua justificativa nos recursos de 1ª e 2ª instância. Percebo, ainda, que a empresa incluiu a análise estatística suprimindo os voluntários 03, 05, 09, 21, 27 e 30, apenas na intenção de confirmar a justificativa já apresentada de que a dipirona administrada na etapa clínica e o seu metabólito MAA não interferiram na etapa analítica.

Considero que, se a norma prevê a avaliação em caso de necessidade, e a empresa justificou não ser necessário, caberia a área técnica esclarecer por que a justificativa não poderia ser aceita. No entanto, a pertinência das explicações da não interferência do metabólito na análise não foi discutida nem pela área técnica e nem pela GGREC. As áreas se limitaram a reiterar que a empresa deveria ter realizado tal avaliação, contrariando o direito à ampla defesa e ao contraditório da recorrente.

Em relação ao item de indeferimento que identificou que “junto às duas primeiras corridas de amostras dos voluntários, foram adicionadas amostras para condução do ensaio de estabilidade em geladeira”, em desacordo com o art. 6º da RDC 27/2012, entendo que não é razoável reprovar o estudo com base nesse item, considerando que o referido teste foi realizado para atender a procedimento interno do Centro e o mesmo não foi utilizado nem nas listas “LVG02LIST01 e LVG02LIST02” de amostras dos voluntários, nem nas posteriores do estudo, já que as amostras não precisaram e não foram colocadas em geladeira.

Assim, diante do debatido neste voto, não considero razoável o indeferimento do registro, considerando que não foram apontados motivos de indeferimento em relação à tecnologia farmacêutica, que os intervalos de confiança da razão Concentração máxima (CmaxT/CmaxR) e da razão Área Sobre a Curva (ASCT/ASCR) estão dentro do limite de aceitação para ambos ativos, que caso as justificativas apresentadas em relação à não interferência da dipirona para os resultados do teste não foram discutidas e que as amostras dos voluntários não foram armazenadas em geladeira.

### 3. Voto

Pelos fatos e fundamentos expostos acima, voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso administrativo, para determinar que as justificativas apresentadas pela empresa no cumprimento de exigência e nos recursos sejam avaliadas pela Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER).

---

[1] expedientes: nº 1624204/16-1, nº 2287597/16-2 e nº 0456807/17-9.

[2] expedientes nº 2223921/16-9, nº 0097633/17-7 e nº 1516092/17-1

[3] expediente nº 1889034/16-2

[4] expediente nº 0328559/18-6

[5] expediente nº 0524610/18-5

[6] nº 0962677188 e nº 0978946184 (ambos com conteúdo idêntico)

[7] expediente nº 1067259/18-1

[8] Expediente nº 3424116197, de 11/12/2019



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 02/06/2020, às 16:38, 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](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 **1029505** e o código CRC **4BFC0193**.

Referência: Processo nº 25351.919034/2020-72

SEI nº 1029505