



Voto nº 59/2020
Segunda Diretoria – Dire2
ROP 10/2020
Item 3.2.1.9

Empresa: Sun Farmacêutica Do Brasil Ltda.

CNPJ: 05.035.244/0001-23

Medicamento: divalproato de sódio

Forma farmacêutica: comprimido revestido de liberação retardada

Processo nº: 25351.335093/2012-02

Expediente nº: 0417452/18-6

Relatora: Alessandra Bastos Soares

Ementa: Recurso administrativo. Indeferimento. Registro do medicamento genérico referente ao produto divalproato de sódio, comprimido revestido de liberação retardada, 250mg e 500mg.

1. Relatório

01. A empresa protocolou, em 08/06/2012, a petição de registro do medicamento genérico **divalproato de sódio**, comprimido revestido de liberação retardada, de 250mg e 500mg (nº 0479600/12-4).

02. Entre 15/06/2012 e 19/01/2018, a empresa protocolou 07 (sete) aditamentos, cujos expedientes e respectivas situações, conforme Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária (Datavisa), seguem descritas:

- i. expediente nº 0496932/12-4, de 15/06/2012. Situação: *Concluída análise - deferido, conforme o parecer nº 436/2013;*
- ii. expediente nº 0608243/12-2, de 24/07/2012. Situação: *Aditada ao processo;*
- iii. expediente nº 0004883/17-0, de 29/12/2016. Situação: *Distribuído para a área responsável;*
- iv. expediente nº 0092043/17-6, de 17/01/2017. Situação: *Concluída análise - indeferido, por meio dos pareceres nº 236/2017 e 237/2017.*
- v. expediente nº 0046063/18-0, de 18/01/2018; Situação: *Distribuído para a área responsável;*

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Alessandra Bastos Soares", is placed at the bottom right of the document.



vi. expediente nº 0049427/18-5, de 19/01/2018. Situação: *Documentação encaminhada à empresa por estar em desacordo com a RDC 31/2014;*

vii. expediente nº 0087109/18-5, de 02/02/2018. Situação: *Distribuído para a área responsável.*

03. Em 23/07/2013, foi expedida exigência eletrônica no aditamento de expediente nº 0496932/12-4 relacionada aos estudos de bioequivalência PKD_11_296 e PDK_11_297.

04. Em 23/04/2018, foi publicado o indeferimento da petição, por meio da RE nº 978, de 19/04/2018. A empresa, por sua vez, interpôs recurso em 23/05/2018.

05. Em 06/05/2020 foi realizada reunião entre a empresa e a Segunda Diretoria (DIRE2) por videoconferência, na qual a requerente apresentou e reforçou os argumentos dispostos na peça recursal.

06. É o breve relatório.

2. Análise

07. Os motivos para o indeferimento do pedido de registro estão descritos no Ofício nº 0210157182/2018, emitido pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos/Anvisa em 23/04/2018.

08. O primeiro motivo se refere à reprovação do estudo de bioequivalência para a concentração de 250 mg do produto em questão. Convém esclarecer, que os estudos de bioequivalência, para a dosagem de 500 mg, foram aprovados – conforme parecer técnico n. 436/2013/COBIO, de 02/09/2013.

09. Em seu ofício de indeferimento, a GRMED informou que o estudo de bioequivalência de código PKD 15-024 foi reprovado, conforme parecer n. 237/2017. Informou que a reprovação de tal estudo **compromete a demonstração da intercambialidade e equivalência terapêutica** entre medicamento teste e de referência para a dosagem de 250mg.

Xo



10. De acordo com o explicitado nos pareceres ns. 236 e 237/2017/CETER/GGMED e no memorando n. 38/2018/SEI/CETER, para formas farmacêuticas de liberação retardada (gastroresistentes), que é o caso, devem ser conduzidos estudos de bioequivalência em jejum e em condição de alimentação, por isso foram apresentados dois estudos no referido processo, para cada dosagem.

11. Para a dosagem de 250mg, foram submetidos os estudos PDK_15_025 (condição de alimentação) e PKD_15_024 (jejum). Conforme descrito no parecer 237/2017/CETER/GGMED, o estudo PDK_15_024 (jejum) foi reprovado. Assim, a empresa não foi capaz de comprovar a equivalência terapêutica do medicamento nas duas condições previstas na Resolução RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006.

12. Ressaltamos que o estudo PKD_15_024 foi auditado no próprio Centro de Bioequivalência – conforme descrito no Memorando nº 38/2018/SEI/CETER/GESEF/DIARE/ANVISA (SEI 0249472) – donde se extraí que os motivos para o seu indeferimento estão relacionados a sua etapa analítica:

Dos 31 (trinta e um) voluntários que concluíram a etapa clínica e tiveram suas amostras transferidas para a etapa analítica, 13 curvas farmacocinéticas do medicamento teste (42% do total) e 14 curvas farmacocinéticas do medicamento referência (45% do total) tiveram amostras quantificadas acima do Limite Superior de Quantificação e, consequentemente, foram reanalisadas. Tendo em vista que as amostras reanalisadas representam a Cmax e considerando ainda que a reanálise ocorreu por meio de uma curva de calibração diferente, o alto de número de amostras de diluição potencialmente acrescenta um viés ao estudo. (grifamos)

13. Além disso, e em síntese, o Memorando informa que quantificação da amostra de estudo para avaliação de Cmáx ocorreu a partir de uma metodologia bioanalítica com linearidade inadequada, não sendo possível estabelecer o quanto o erro aleatório, advindo de reanálise de cerca 40% das amostras do parâmetro Cmáx, favorece ou prejudica os resultados do estudo.

14. O segundo motivo de indeferimento se refere à ausência de quantificação de produtos de degradação no estudo de estabilidade do produto acabado para a

A handwritten signature in blue ink is located at the bottom right of the page, next to the final numbered point.



dosagem de 500mg, o que estaria em **desacordo com o item 2.9 do Anexo da RE 1 de 2005, vigente à época do protocolo.**

15. A empresa, também, **não apresentou justificativa para o não envio da informação.** Observo que, de acordo com o parecer de indeferimento 151/2018/GRMED/GGMED, os estudos de estabilidade para a dosagem de 250mg foram considerados satisfatórios.

16. No recurso, a **Recorrente alega** que: a) apesar dos estudos de estabilidade submetidos na petição inicial não contemplarem tal ensaio, a empresa dispunha de estudos de estabilidade de três lotes do produto acabado contendo a quantificação de produtos de degradação; e b) que poderia ter apresentado esses estudos caso tivesse sido requisitado em exigência técnica.

17. No entanto, **não** se trata apenas da **avaliação dos resultados** do estudo de estabilidade, **mas também da metodologia, de sua validação e da comprovação** de sua indicação de estabilidade, nos termos do item 1.7 do Anexo da RE 899 de 2003 e do inciso II do artigo 304 da RDC 17 de 2010.

18. Além disso, o item 2.9 do Anexo da RE 1 de 2005 prevê a apresentação de **justificativa técnica** para a ausência da determinação de produtos de degradação, considerando as particularidades que podem estar presentes em determinados produtos farmacêuticos.

19. Ocorre que, no dossiê de registro **não** foi apresentada a **quantificação de produtos de degradação, tampouco a justificativa técnica** de sua ausência.

20. Quanto à possibilidade de emissão de exigência, cabe lembrar que o envio de exigência técnica para solicitar documentação obrigatória (como é o caso dos estudos de estabilidade) **desvirtua o conceito de exigência técnica** estabelecido pelo inciso V do artigo 2º da RDC 204 de 2005.

A handwritten signature in blue ink is located at the bottom right of the page, consisting of stylized initials and a surname.



21. Diz o referido artigo que exigência é a “*providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA*”.

22. Frente ao exposto, entendo que **não houve erro de julgamento** ao proferir o indeferimento para o pedido de registro do medicamento com base no presente motivo para a **dosagem de 500mg**.

23. O **terceiro e quarto motivos** de indeferimento, respectivamente, relacionados a diferença do *sistema de liberação* proposto para o medicamento teste (liberação retardada) e referência (liberação prolongada); e o *não emprego de padrões primários do ativo nem das impurezas conhecidas*, assim como a *não demonstração das caracterizações dos referidos padrões na validação do método de análise de substâncias*, **foram retratados** pela área técnica, sendo desnecessário que esta Diretoria Colegiada os revisite para análise.

24. Ocorre que, ainda que estes dois itens tenham sido superados, **não são suficientes para a rever o entendimento da área técnica**, posto que persistem dois outros motivos técnicos e centrais que sustentam o seu indeferimento.

3. Voto

25. Considerando os fatos narrados, as questões técnicas envolvidas e a argumentação da Recorrente, resta claro que o recurso não merece prosperar. Assim, voto por CONHECER do recurso e NEGAR PROVIMENTO a ele.

26. Este é o entendimento que submeto a apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada.


ALESSANDRA BASTOS SOARES
Diretora
Segunda Diretoria
Alessandra Bastos Soares
STAPE 3000139
Diretora



ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária