

VOTO Nº 009/2021/SEI/DIRE1/ANVISA

ROP 04/2021, ITEM DE PAUTA 3.1.1.1

Processo Datavisa nº: 25351.557858/2018-20

Expediente nº: 3548253/19-2

Empresa: FARMOQUÍMICA S/A

CNPJ: 33.349.473/0001-58

Assunto da Petição: Recurso Administrativo de 2^a Instância.

Indeferimento de petição de registro de forma farmacêutica nova no país relacionada ao medicamento Cicloflex. Ausência de comprovação de eficácia e segurança. Reprovação de estudo de bioequivalência em jejum. Tentativa de comprovação de bioequivalência por meta análise de dados de literatura, o que não tem previsão legal. Ausência de apresentação de métodos analíticos referentes ao material de embalagem primária.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de Recurso interposto sob expediente nº 3548253/19-2 pela empresa Farmoquímica S/A em face da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 33^a Sessão de Julgamento Ordinária - SJO, realizada no dia 13/11/2019, que decidiu, por unanimidade, CONHECER do recurso sob expediente 0524259/19-2 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 283/2019 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Sob o expediente nº 0774923/18-6, na data de 01/08/2019, foi protocolada pela empresa a petição de Registro de Forma Farmacêutica Nova no País relacionada ao medicamento Cicloflex.
3. O indeferimento da petição foi publicado no DOU nº 90 de 13/05/2019, por meio da Resolução RE nº 1.223, de 09/05/2019.
4. A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 0409443193 enviado no dia 13/05/2019 e acessado pela empresa em 13/05/2019.
5. A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 12/06/2019, sob o expediente nº 0524259/19-2.
6. Em 11/07/2019, foi emitido o Despacho de Não Retratação pela área técnica.

7. Foi negado provimento ao Recurso de expediente Datavisa nº 0524259/19-2, decisão da qual a empresa apresentou o recurso objeto da presente análise.

II. ANÁLISE

a. Da admissibilidade do recurso

8. Quanto ao juízo de admissibilidade, verifica-se o atendimento aos pressupostos objetivos e subjetivos, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a ANVISA e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa.
9. Assim e com fundamento no disposto no Art. 63 da Lei nº 9.784/1999, Art. 6º e Art. 8 da RDC/ANVISA nº 266/2019, Art. 38 do anexo I da RDC/ANVISA nº 255/2018 e § 3º do Art. 3º da Lei nº 13.411/2016, CONHECE-SE do recurso.

b. Dos motivos do indeferimento

10. A petição de registro de forma farmacêutica nova no país, em suma:

Documentação de segurança e eficácia:

- Como prova principal para avaliação da segurança e da eficácia de Cicloflex® foram apresentados dois estudos de bioequivalência. O estudo PBDS002/17 não demonstrou bioequivalência entre os produtos teste e referência quando administrados em jejum;
- A prova principal de segurança e eficácia apresentada pela empresa (estudos de biodisponibilidade relativa) não cumpriu com o requerido em regulamentação específica e não são aceitos dados de literatura para a petição de registro de nova forma farmacêutica no país, portanto, não existem evidências suficientes de segurança e eficácia para suportar o registro de Cicloflex®.

Metodologia analítica de materiais de embalagem

- Na petição de solicitação de registro não foram apresentados os métodos analíticos referentes ao material de embalagem primária, em desacordo com o inciso VII do art. 24 da RDC nº 200/2017, abaixo destacado:

“Art. 24. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

VII - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional;

b) relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem.”

Verificação Analítica

- Na petição de solicitação de registro não foi apresentado estudo de verificação do método de limites microbiológicos do medicamento, em desacordo com o art. 7 da RDC nº 166/2017, bem como das orientações previstas nas seções 5.5.3.1.2 e 5.5.3.1.4 da Farmacopeia Brasileira, 5º edição.

De acordo com a área técnica, os demais itens, classificados como outras não conformidades, são passíveis de exigência e, portanto, não foram avaliados na instância de recurso.

c. Do recurso contra a decisão de 1^a Instância

11. Conforme Voto nº 283/2019/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, a GGREC decidiu não acatar as alegações da empresa e, assim, negar provimento ao recurso administrativo.

d. Das alegações da recorrente no recurso de 2^a Instância

12. Em seu recurso de 2^a Instância, a empresa alega, em suma:

- Que realizou estudo de Biodisponibilidade Relativa nos estados de jejum e alimentado, entre seu medicamento e o de referência. O resultado do estudo do estado de jejum levou a empresa a buscar por uma consultoria especializada para demonstrar, através de uma meta-análise entre os dois estudos de Biodisponibilidade Relativa realizados e de uma avaliação mais criteriosa dos dados de literatura;
- Que o medicamento de referência indicado pela ANVISA, no estudo em jejum, apresentou curva de decaimento plasmático incompatível com a formulação de liberação prolongada, com a presença de pico elevado de concentração plasmática;
- Que a formulação do medicamento teste (Cicloflex®) libera o fármaco de forma sustentada (controlada), tanto no estado de jejum, quanto com alimentação, em concordância com os dados de outros estudos de biodisponibilidade similares apresentados na literatura, o que não acontece com o medicamento de referência;
- Que a formulação do produto Referência (Mitrul®) libera rapidamente o fármaco no estado em jejum, o que não é recomendado para formulações de liberação prolongada;
- Que para o produto Referência (Mitrul®) observou-se um decréscimo nos parâmetros de Cmax e ASC quando o produto foi administrado com alimentos, resultado inverso do que a literatura descreve. Estudos descritos na literatura mostram um aumento nesses parâmetros;
- Que pelo fato de os estudos em estado de jejum serem mais discriminativos do que os estudos com alimentos, os resultados dos estudos de Biodisponibilidade Relativa realizados sugerem que o produto Referência (Mitrul®) pode ter apresentado um desvio de qualidade;
- Que, em conclusão, o medicamento referência, eleito por esta Agência não apresentou comportamento esperado para um medicamento de liberação prolongada;
- Que apresentou os laudos analíticos e as especificações dos materiais de embalagem primária, demonstrando o cumprimento do item supracitado. Desta forma, solicita que reconsidere a não apresentação dos métodos analíticos no ato do registro, tendo em vista a apresentação dos resultados confirmam que os testes foram realizados de acordo com a metodologias analíticas apresentadas no recurso.

e. Do Juízo quanto ao mérito

13. Em relação à comprovação de segurança e eficácia, destaca-se que de acordo com a Resolução - RDC nº 200/2017, para o registro de nova forma farmacêutica no país, deve ser apresentado relatório de segurança e eficácia contendo os resultados de estudos

clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável.

14. Esses estudos podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada, no caso, a faixa terapêutica do medicamento referência Mitrul®, sendo essa a via escolhida pela empresa, que a presentou dois estudos de bioequivalência, sendo um para a condição de “alimentado” e outro para a condição “jejum”.
15. De acordo com a Resolução – RDC nº 200/2017:

Seção III - Do Registro de Nova Forma Farmacêutica

(...)

Art. 32. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:

(...)

II - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável; e

(...)

§ 1º Em cumprimento ao inciso II, os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada.

(...)

16. O principal motivo do indeferimento da referida petição foi a não demonstração de bioequivalência entre os produtos teste (Cicloflex®, **comprimido de liberação prolongada**) e referência (Mitrul®, **cápsula gelatinosa dura com grânulos de liberação prolongada**) quando administrados em jejum. Evidencia-se que se trata aqui de duas formas farmacêuticas diferentes, mas de liberação prolongada.
17. No presente recurso, após a reprovação do estudo para a condição “jejum”, a requerente fez uso de comparações indiretas com dados da literatura para comprovação da segurança e eficácia de seu produto. Considerando-se os resultados obtidos, entendeu-se que a prova principal de segurança e eficácia apresentada pela empresa (estudos de biodisponibilidade relativa) não cumpriu com o requerido em regulamentação específica e que não são aceitos dados de literatura para a petição de registro de nova forma farmacêutica no país, como comprovação de bioequivalência e, consequentemente, de segurança e eficácia do medicamento Cicloflex®.
18. Quanto à argumentação da empresa de que a bioequivalência não foi obtida pois o medicamento de referência não apresentaria liberação compatível, destaca-se que o medicamento de referência se encontra registrado nesta Agência, com as devidas comprovações de segurança e eficácia, devendo o medicamento teste, por força normativa, ser comparável ao medicamento de referência. Não há comprovação de que o medicamento de referência apresente problemas técnicos.
19. Portanto, o item de indeferimento relacionado à comprovação de eficácia e segurança não será reconsiderado.
20. Em relação à metodologia analítica de análise dos materiais de embalagem, o fato de os métodos analíticos adotados pela empresa estarem descritos em um procedimento operacional padrão, não justifica a não apresentação de tal documento na petição de solicitação de registro, por se tratar de documentação prevista expressamente em legislação.
21. Assim, a empresa não cumpriu uma orientação claramente expressa na RDC nº

200/2017, conforme a seguir:

"Art. 24. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

(...)

VII - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional;

(...)

*b) relatório com especificações, **método analítico** e resultados do controle de qualidade de embalagem."*

(destaque do relator)

22. É facultada a emissão de exigências para solicitação de documentos previstos expressamente em legislação, considerando-se o previsto na Resolução - RDC nº 204/2005, em seu art. 2º, § 2º, inciso II e parágrafo único, transcritos a seguir:

"§ 2º As exigências referidas neste artigo deverão observar as seguintes diretrizes:

II – não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.

Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição."

23. Em relação à verificação analítica do método de limites microbiológicos do medicamento, destaca-se que tal item de indeferimento foi reconsiderado pela área técnica.

III. CONCLUSÃO DO RELATOR

24. Pelos fatos e fundamentos expostos acima, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao Recurso Administrativo.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 17/03/2021, às 17:16, 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 **1361780** e o código

CRC 932B4F22.