

**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 2ª 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 33ª 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, 5ª 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 1ª 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 2ª Instância

12. Em seu recurso de 2ª 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<sup>®</sup>, sendo essa a via escolhida pela empresa, que a apresentou 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<sup>®</sup>, **comprimido de liberação prolongada**) e referência (Mitrul<sup>®</sup>, **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, conseqüentemente, de segurança e eficácia do medicamento Cicloflex<sup>®</sup>.
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](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**.