

VOTO Nº 20/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Recorrente: Laboratório Teuto Brasileiro S/A

CNPJ: 17.159.229/0001-76

Processo: 25000.028440/96-50

Expediente do recurso: 3466592/20-8

Assunto: 70497 - Recurso Administrativo - 2ª instância recursal

Assunto da petição indeferida: Renovação de Registro do medicamento similar

Produto: Loradine (loratadina)

Forma Farmacêutica: comprimido simples

RECURSO ADMINISTRATIVO. DIFERENÇA DE TEOR DO FÁRMACO ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA SUPERIOR 5%, EM DESACORDO COM O ITEM 1.A DO ANEXO DA RESOLUÇÃO RE nº 1.170/2006.

Área responsável: CRES1/GGREC

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de recurso de 2ª instância administrativa, sob expediente nº 3466592/20-8, interposto pelo Laboratório Teuto Brasileiro S/A., em 08/10/2020, em face do Aresto nº 1.392 de 23/09/2020, publicado no Diário Oficial da União (DOU) de 24/09/2020, no qual a Recorrente solicita a reversão do indeferimento mediante comprovações prestadas quanto a qualidade do produto, argumentando que o caso em questão merece ser apreciado pela Diretoria Colegiada da Anvisa, pelos princípios da razoabilidade e proporcionalidade que regem a administração pública federal.

Em 07 de fevereiro de 2013, a empresa submeteu à Anvisa a petição de Renovação de Registro do medicamento similar Loradine (loratadina), sob o processo nº 25000.028440/96-50, a qual foi analisada e indeferida parcialmente para a forma farmacêutica comprimido.

A empresa teve ciência dos motivos do indeferimento em 06 de março de 2014.

A Coordenação de Bioequivalência emitiu PARECER TÉCNICO DE REPROVAÇÃO nº 479/2013, descrevendo as razões para essa reprovação:

“O estudo de equivalência farmacêutica número EF-317/2012 realizado pelo EQFAR 045 apresentou diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência superior 5%, em desacordo com o item 1.a do anexo da RE 1.170/2006. Portanto, manifesta-se pela REPROVAÇÃO do estudo de Bioequivalência/ Biodisponibilidade Relativa apresentado, por estar em desacordo com os requisitos das Resoluções RE n. 895/2006, RDC n. 27/2012 e RE n. 1.170/2006.”

Assim, diante da diferença de teor encontrada no estudo de Equivalência Farmacêutica, entendida como pré-condição para a condução de bioequivalência/biodisponibilidade relativa (BD/BE), os demais documentos acostados na petição de renovação de registro, incluindo o estudo de bioequivalência, não foram analisados.

2. Análise

O recurso foi interposto tempestivamente, por pessoa legitimada, perante a Anvisa e não houve exaurimento da esfera administrativa.

A Recorrente em 2ª instância alega que o indeferimento trata do comparativo dos resultados de teor encontrados *in vitro* no estudo de Equivalência Farmacêutica (EQFAR) entre o medicamento teste e referência que foi de 5,3%, ou seja 0,3% acima do que é mencionado na Resolução RE nº 1.170/2006. Além disso, alega que os estudos de EQFAR, bem como o de bioequivalência estão com seus resultados “aprovados”. Reforçou que o estudo *in vivo* foi conduzido e os resultados das avaliações clínica, analítica e estatística estão devidamente aprovados. Assim, o estudo *in vivo* foi também realizado e não apenas o estudo de EQFAR.

Justifica que a publicação do esclarecimento no site da Agência em 05/01/2012 deixa claro que o entendimento da Agência é que a variação de teor acima de 5% PODE gerar impactos no estudo de Bioequivalência, não significando que a diferença de 0,3% entre os resultados de teor do medicamento teste e referência para este estudo e este produto em específico trariam impacto para a Bioequivalência. Solicita assim, que o estudo de Bioequivalência seja avaliado, pois obteve resultados satisfatórios. Na análise técnica realizada pela Anvisa, foi avaliado apenas o comparativo de teor entre o teste e referência no estudo de EQFAR para desconsiderar o estudo de Bioequivalência apresentado. Dessa forma, como apresentado no recurso anterior, a empresa fez avaliações, cálculos e ponderações, a fim de comprovar que a diferença de 0,3% não impactou nos resultados do estudo de bioequivalência realizado.

Complementou que repetiu novo estudo de EQFAR em outro centro habilitado com o mesmo biolote do medicamento teste *versus* o medicamento de referência, comprovando que a variação do resultado de teor entre o medicamento teste e referência não foi superior a 5%.

Também, lembrou que o centro EQUIFARMA estava habilitado pela Anvisa no momento que iniciou a condução do estudo, porém perdeu a sua certificação e habilitação após inspeção realizada justamente no período de condução deste estudo de Equivalência Farmacêutica, inspeção ocorrida em dezembro de 2012, e que essa situação traria insegurança quanto à aplicação das boas práticas durante a condução do estudo de EQFAR pelo centro, não podendo desta forma descartar a possibilidade de variações analíticas indevidas durante a condução da EQFAR. Complementarmente, informou que este cenário a impossibilitou de realizar a repetição do estudo de EQFAR no centro EQUIFARMA.

A recorrente solicita razoabilidade e consideração do novo estudo de EQFAR que foi apresentado pela empresa através do expediente nº 0327917141 em que não há variação acima de 5% entre medicamento teste e referência. O estudo de bioequivalência foi realizado e os resultados de aprovação estão muito longe dos limites da especificação aceitáveis. Ou seja, há segurança quanto a aprovação estatística do estudo de Bioequivalência, resultados bem centralizados dentro dos limites, o que é um forte item a ser considerado de que a variação de teor encontrada na EQFAR não impactou o estudo de bioequivalência. Enfatiza, que a possibilidade do impacto pode seguramente ser descartada para este caso em específico deste medicamento.

Por fim, requer a reconsideração do ato de indeferimento, visto que reapresentou todas as documentações a fim de comprovar que produto não apresenta variação significativa e que o produto atende aos requisitos, ou seja, obteve resultados dentro das especificações, o que garante sua segurança e eficácia.

Diante das argumentações da recorrente, esta Segunda Diretoria fez algumas diligências, pois a proposta de revisão da Resolução RE nº 1.170/2006 está em fase de

consolidação das contribuições recebidas na Consulta Pública nº 760/20.

A Coordenação de Equivalência Terapêutica - CETER, responsável pela revisão da referida Resolução, ressaltou que os mesmos requerimentos atualmente presentes foram propostos. Para o artigo onde consta essa informação (artigo 5º) foram feitas 14 sugestões de alteração. Nessas sugestões não foram solicitadas a exclusão desse requerimento para medicamentos genéricos/similares, apenas para medicamentos inovadores. Desta forma, a CETER reforçou que o requerimento técnico para que os produtos a serem administrados no estudo de biodisponibilidade relativa (bioequivalência) tenham uma diferença em seu teor de no máximo 5% se dá em virtude do entendimento de que a administração de quantidades diferentes do princípio ativo pode levar a obtenção de perfis farmacocinéticos enviesados. Ou seja, que sofreram alterações em razão da administração de quantidades diferentes do princípio ativo. Complementou que medicamentos bioequivalentes são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade e que na prática, tal regra "mesma dose molar" materializa-se no requerimento da diferença de teor entre os medicamentos a serem comparados *in vivo* ser inferior a 5%.

Destaco também que a equipe técnica da Anvisa participa de fóruns internacionais sobre bioequivalência, sendo eles o Programa Internacional dos Reguladores de Medicamento (IPRP) e o Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH). Além do Brasil, autoridades da Argentina, Austrália, Canadá, Colômbia, Europa, Japão, México, Nova Zelândia, República da Coreia do Sul, Singapura, África do Sul, Suíça, Taiwan, Estados Unidos e OMS participam das discussões. Apesar dos documentos discutidos ainda não comporem suas versões finais, ou seja, estão sujeitos a alterações até sua publicação, ambos requerem que a diferença de teor entre os medicamentos a serem comparados seja de no máximo 5%, pelos mesmos motivos já explicados anteriormente.

Algumas agências, como Canadá, Colômbia, Europa, Singapura, África do Sul, Suíça e OMS permitem correção de potência, caso tal correção estiver justificada e prevista no protocolo do estudo. Porém, nenhuma delas, explicou de maneira detalhada a aplicação da correção de potência, bem como não há Guia que oriente como seria a ferramenta estatística a ser aplicada.

Desta forma, fica evidente que estamos diante de mais um tema com alta nível de convergência regulatória e alinhamento com outras autoridades reguladoras.

Ademais, resta claro também, que a garantia de administração da mesma dose molar dos medicamentos teste e referência é essencial e precede a conclusão de bioequivalência. Trata-se de um ensaio preditivo sabendo os responsáveis pelo produto e pelo estudo que devem confirmar se os resultados atendem o regulamento vigente, a Resolução RE nº 1.170/2006. A confirmação se repete antes de efetivar o protocolo nessa Agência, pois uma vez que o resultado não atende o pressuposto na referida RE, não há o que se dizer em ilegalidade em relação indeferimento.

No entanto, a empresa não realizou essa verificação, conduziu os estudos de BE/BD e protocolou a petição de renovação de registro apresentando esses resultados. Somente diante do comunicado do indeferimento desta petição, a recorrente debruçou-se em realizar investigação sobre os motivos que levaram à recusa da renovação.

Para isso, a empresa apresentou cálculos hipotéticos para comprovar que a variação de 0,3% acima do limite estabelecido na Resolução RE nº 1.170/06 não beneficiou a aprovação do estudo. Adicionalmente, anexou outros resultados de análises realizadas para o ensaio de teor para comprovar que o produto não apresenta variação significativa, nem variação maior de que 5%, se compararmos estes resultados com o resultado **de teor do medicamento referência de 98,7%** presente na equivalência

farmacêutica realizada pelo EQUIFARMA.

Assim, foi apresentado Certificado de Análise e dados brutos emitidos pelo Controle de Qualidade para o mesmo biolote (3835166) **análise executada no dia 07 de novembro de 2012** com resultado de:

- a) **Teor** igual a 99,31% e
- b) **Uniformidade de Doses Unitárias** - Média igual a 98,78%.

A recorrente também apresentou dados brutos e análises realizadas no dia 07 de março de 2014, com resultados de:

- c) **Teor** igual a 101,6% e
- d) **Uniformidade de Doses Unitárias** - Média igual a 100,80%.

Foram apresentados os resultados da análise de teor do Estudo de Estabilidade de longa duração, do mesmo biolote para os seguintes tempos:

- e) Inicial igual a 99,31% (realizado em 30/10/12);
- f) 3 meses igual a 98,54% (realizado em 30/01/13);
- g) 6 meses igual a 97,47% (realizado em 30/04/13);
- h) 9 meses igual a 97,40% (realizado em 30/07/13) e
- i) 12 meses igual a 97,40% (realizado em 30/10/13); os demais monitoramentos extrapolaram o tempo da petição do recurso em primeira instância.

Da mesma forma apresentou resultados para a análise de teor do estudo de Estabilidade Acelerada, do mesmo biolote, para os tempos:

- j) Inicial igual a 99,31% (realizado em 30/10/12);
- k) 3 meses igual a 98,40% (realizado em 30/01/13) e
- l) 6 meses igual a 96,80% (realizado em 30/04/13).

Para complementar esta investigação, no recurso em Primeira Instância, a recorrente anexou uma Proposta de Orçamento da Recorrente com o Instituto Analítico de Excelência Farmacêutica Ltda EPHAR – (EQFAR-065) emitida em 13 de março de 2014.

Esta análise foi concluída em 17 de abril de 2014 e o laudo completo foi apresentado somente no recurso em Segunda Instância.

Os resultados obtidos para o ensaio de teor foram de **98,71%** para o medicamento teste e **100,88%** para o medicamento referência, ou seja, uma diferença de 2,17%, adequada à Resolução RE n° 1.170/03.

Nesta análise descrevi todos os valores apresentados pela empresa em ambos os recursos, a fim de não oferecer dúvidas sobre os valores apresentados pela empresa, uma vez que nenhum deles ultrapassou o valor de 5% estabelecido na Resolução RE n° 1.170/03.

Mesmo se utilizarmos o valor do teor do medicamento referência igual a **98,7%**, presente na equivalência farmacêutica realizada pelo EQUIFARMA, ou o resultado obtido para o referência pelo novo laboratório EPHAR, do reteste, que resultou no valor de **100,88%**, **a diferença do teor do medicamento teste e do referência não alcançam valores acima de 5% .**

Para facilitar a comparação dos resultados obtidos na investigação realizada pela recorrente, elaborei no voto tabela descritiva para ilustrar que a diferença do

teor do medicamento teste e o referência não ultrapassaram o valor de 5%.

EQFAR	Medicamento Teste (%)	Medicamento Referência EQUIFARMA (%)	Diferença
EQUIFARMA	93,4	98,7	5,3
EPHAR	98,71	100,88	2,17

TEUTO	Medicamento Teste (%)	Medicamento Referência EQUIFARMA (%)	Diferença	Medicamento Referência EPHAR (%)	Diferença
Controle de Qualidade 07/11/12	99,31	98,7	0,61	100,88	1,57
Controle de Qualidade 07/03/014	101,6	98,7	2,9	100,88	0,72
ESTABILIDADE Longa Duração	99,31/98,54/97,47/97,40	98,7	0,61/ 0,16/ 1,23/ 1,3	100,88	1,57/ 2,34 / 3,41 / 3,48
ESTABILIDADE Acelerada	99,31/ 98,40	98,7	0,61/ 0,3/ 1,9	100,88	1,57 / 2,48 /4,08

Bem destaque, que aqui não estamos discutindo o estabelecido na Resolução RE nº 1.170/06, que entendo ter superado a importância técnica da manutenção do requisito, sendo este em plena convergência com o aplicado em outras autoridades internacionais.

Assim, em que pese a apresentação de provas de que a empresa cumpre o estabelecido na Resolução RE nº 1.170/06 em fase recursal, lembro que a DICOL já deliberou sobre o tema reteste para verificação da equivalência farmacêutica conforme aprovação, por maioria, do VOTO Nº 12/2019/DIRE1/2019/SEI/DIRE1/ANVISA, que decidiu a retomada da análise pela área técnica. Portanto, entendo que os dados apresentados não podem ser ignorados e devem ser considerados neste julgamento.

Por fim, porém não menos importante, temos uma questão bioética. Não se pode ignorar que 80 voluntários se disponibilizaram a colaborar para a execução do estudo de um medicamento que está registrado desde 1998, e que conforme adequação à RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 134, DE 29 DE MAIO DE 2003, apresentou o estudo de bioequivalência nesta petição referente à segunda renovação. Complementarmente, apresentou perfil de dissolução aprovado com liberação muito rápida. Tanto o medicamento teste, como o referência liberam acima de 85% em 15 minutos, demonstrando semelhança no perfil.

3. **Voto**

Pelo exposto, considerando que a investigação apresentada pela empresa apresentou resultados que atendem a Resolução RE nº 1.170/06 quanto à diferença de teor do fármaco entre o medicamento teste e o referência ser menor que 5%, voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO AO RECURSO para que retorne à área técnica e esta proceda a análise dos outros anexos do dossiê enviados pela empresa, incluindo o estudo de bioequivalência.

É o entendimento que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 25/03/2021, às 12:00, 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 **1375969** e o código CRC **58D3829F**.

Referência: Processo nº 25351.900031/2021-46

SEI nº 1375969