

VOTO Nº 39/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.985201/2016-06

Expediente nº 2605105/20-2

Analisa o recurso contra decisão em segunda instância que manteve o indeferimento da petição de registro do medicamento genérico besilato de atracúrio (solução injetável, 10 mg/mL).

Posição do Relator: CONHECER e DAR PROVIMENTO PARCIAL ao recurso.

Área responsável: GGMED

Empresa: Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

CNPJ: 04.301.884/0001-75

Relator: Cristiane Rose Jourdan Gomes

1. **Relatório**

Trata-se de retorno de vista do recurso administrativo interposto sob expediente nº 2605105/20-2, pela empresa Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Ltda., em face da decisão em 2ª instância proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC, publicada por meio do Aresto nº 1.382 de 6/8/2020, de NEGAR PROVIMENTO ao recurso sob expediente nº 0631616/20-6 contra o indeferimento do pedido de Registro de Medicamento Genérico Besilato de Atracúrio (solução injetável, 10 mg/mL) protocolado em 06/04/2016 sob expediente nº 1523812/16-1.

Cronologia:

06/04/2016 - protocolo do pedido de renovação;

03/02/2020 - publicação do indeferimento do registro;

06/08/2020 - publicação da decisão da 2ª instância recursal.

Durante análise do pedido de registro a área técnica emitiu três notificações de exigência, restando insatisfatórias as informações referentes aos estudos de estabilidade, em síntese:

- a) a empresa não apresentou dados de estabilidade satisfatórios para comprovação do prazo de validade de 24 meses inicialmente proposto, uma vez que, o teor de produtos de degradação obtido para os três lotes estudados ultrapassou os limites das impurezas previstos na monografia oficial do produto na Farmacopeia Americana. A empresa justificou que tais valores foram obtidos porque foram utilizados lotes vencidos do produto, o que não foi acatado pela área, já que foi uma escolha da empresa. Então, no

cumprimento à notificação exigência de expediente nº 1965455/19-3 e no recurso, a empresa propôs a redução da validade para 18 meses e, para tanto, anexou dados de estabilidade somente de um lote que, segundo ela, atenderiam aos limites de especificação. No entanto, a área considerou o racional técnico apresentado e os documentos apensados insuficientes para sustentar o referido pedido.

b) não foram conduzidos estudos pós diluição com todos os diluentes previstos na bula. Os dados de um único diluente (Ringer Lactato) não foram considerados satisfatórios e representativos, ponderando que os dados anteriores demonstraram a falha do produto para todos os lotes e para todos os diluentes extrapolando os limites estabelecidos para as impurezas já citadas.

Ao recurso contra a decisão em 2ª instância a empresa aditou o Ofício Circular nº 10/2020/SAES/NUJUR/SAES/MS que comunica que a produção, distribuição e estoque dos medicamentos descritos naquele documento, entre eles o besilato de atracúrio, deverão ser comprovados diariamente ao Ministério da Saúde, por intermédio de planilha oficial da empresa, a qual deverá ser encaminhada para apreciação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Na ROP nº 23/2020, realizada em 15 e 16 de dezembro de 2020, a Diretoria Colegiada tomou conhecimento do relatório e Voto nº 227/2020/SEI/DIRE3/Anvisa da Diretora Relatora Cristiane Rose Jourdan Gomes e concedeu vista a este Diretor, a qual retorno nesta Reunião.

2. **Análise**

O besilato de atracúrio é um relaxante muscular utilizado em pacientes submetidos a cirurgias e internações em unidade de terapia intensiva (UTI), bem como, em procedimentos de intubação para ventilação mecânica, como agentes adjuvantes em anestesia geral por permitir intubação endotraqueal graças a relaxamento de cordas vocais e propiciar campo cirúrgico adequado pelo relaxamento de músculos do abdome e diafragma. Ele produz rápido relaxamento e tem rápida recuperação em pacientes de qualquer idade. Por isso, tem sido um medicamento estratégico nos casos mais graves de infecção pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2) em que se faz necessário o uso de ventiladores pulmonares para o suporte respiratório.

Nesse sentido, em 13 de agosto de 2020, foi publicado o edital de chamamento nº 8/2020, que estabelece que as empresas detentoras de registro de medicamentos devem fornecer diariamente à Anvisa informações sobre a fabricação, a importação e a distribuição de anestésicos, sedativos, bloqueadores neuromusculares e agentes adjuvantes, entre outros medicamentos empregados para a manutenção da vida de pacientes infectados pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2).

Os fabricantes e importadores devem informar para a Anvisa, até às 12h, a quantidade de produção e venda desses medicamentos concluídas no dia anterior, bem como, os estoques existentes desses produtos. O objetivo é o mapeamento da quantidade de medicamentos disponíveis para atender a população brasileira e possibilitar aos gestores públicos de saúde o direcionamento dos esforços para alocar os produtos onde se fizerem necessários.

De acordo os dados do Edital nº 8/2020, atualmente dois

fabricantes/importadores disponibilizam medicamentos com o princípio ativo em questão: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. e Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Pelas informações prestadas pelos referidos fabricantes, os dados apontam um quantitativo produzido, desde 14/08/2020 até 05/01/2021, de 3.263.284 unidades, e um quantitativo comercializado de 2.740.904 unidades, apontando na data de 05/01/2021, um estoque de 522.380 unidades nessas empresas.

Observa-se, de fato, um esforço e compromisso das duas empresas detentoras de registro de medicamentos à base de besilato de atracúrio solução injetável em não deixar o mercado desabastecido.

Entretanto, conforme pode ser observado no painel disponível no site da Organização Mundial de Saúde¹, nos últimos três meses, o número de casos confirmados de Covid-19 no Brasil aumentou significativamente, contribuindo também com o aumento de ocupação dos leitos de UTI por pacientes graves.

Ante esse contexto, e considerando a retomada das atividades cirúrgicas até então reprimidas pela pandemia de COVID-19, a fabricação, importação e distribuição do besilato de atracúrio permanecem sendo monitorados, conforme o Edital de Chamamento nº 19², que ampliou o período de coleta dessas informações até 10 de março de 2021.

Portanto, embora o besilato de atracúrio solução injetável seja ofertado no mercado nacional e que os atuais detentores de registro estejam monitorando seus estoques, por se tratar de medicamento que pode ser utilizado direta ou indiretamente no tratamento do COVID -19, considera-se como alto o risco de redução na oferta do medicamento no contexto da pandemia, conforme a conclusão da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - GGMed constante na Nota Técnica nº 9/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, de 07/01/2021 (Sei 1290032).

O pedido de registro do medicamento objeto do presente recurso foi protocolizado em 06/04/2016, portanto, antes do contexto atual de pandemia, de modo que o processo seguiu o rito ordinário de registro e foi instruído com vistas a atender os requisitos da RDC nº 60/2014.

Assim, o pedido ocorreu antes da edição da RDC nº 415 de 26 de agosto de 2020, que define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos utilizados na prevenção, tratamento ou manejo clínico da doença causada pelo novo Coronavírus e possibilita, atendidas as condições estabelecidas, que a petição de registro seja deferida, mediante a complementação posterior de dados e provas adicionais via Termo de Compromisso.

O processo foi avaliado integralmente (expediente nº 1523812/16-1) e no último cumprimento de Exigência protocolizado sob expediente nº 2480362/19-1, a empresa informou que realizou uma verificação dos estudos de estabilidade de acompanhamento de lotes fabricados para o mercado americano, no período de 2015 e 2016, de maneira a avaliar a porcentagem de degradação, das substâncias relacionadas, para o produto sem diluição e anexa os relatórios de estabilidade e um gráfico de tendência. Informa que estabeleceu critérios mais restritivos para a liberação do medicamento do que os aplicados ao prazo de validade e que realizou estudos de estabilidade de diluição com solução de Ringer Lactato, por ser considerado menos estável, conforme bula do medicamento de referência.

No recurso, a empresa reitera os documentos e justificativas apresentadas e se compromete a aditar documentação complementar com realização de estudos de estabilidade com todos os diluentes.

A conclusão da área foi pelo indeferimento, considerando: as três notificações de exigência encaminhadas à empresa; a discussão em reunião com a empresa; a avaliação do estudo de estabilidade após diluição de apenas um lote com somente um diluente; a ausência de racional robusto quanto aos limites estabelecidos e ao comportamento do produto durante o acondicionamento e após diluído, implicando na redução da segurança do paciente.

Esta Diretoria verificou que, conforme afirmado pela empresa, a empresa Aurobindo detém o registro do besilato de atracúrio solução injetável junto ao FDA, aonde ele é o medicamento de referência, mas não foi possível constatar se o produto disponível no mercado americano trata-se do mesmo submetido ao registro e conseqüentemente, se os dados de estabilidade referentes aos mesmos podem ser integralmente considerados.

No entanto, frente ao atual contexto de saúde permeado de incertezas e desafios, e que a análise técnica percorreu todo o processo de registro, esta Diretoria considera oportuna e conveniente a concessão de uma última oportunidade à empresa para prestar esclarecimentos e comprovar a estabilidade do medicamento dentro de um prazo em que sejam mantidas as especificações de qualidade e segurança do mesmo.

3. Voto

Ante o exposto, voto por DAR PROVIMENTO PARCIAL AO RECURSO para que o processo seja remetido ao "Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, registros e mudanças pós-registro de medicamentos para a prevenção ou tratamento da COVID-19 e para mitigação do risco de desabastecimento de medicamentos com impacto para saúde devido à COVID-19", para que sejam reabertas as discussões acerca dos estudos de estabilidade e da possibilidade de um prazo de validade seguro para o produto.

1 - <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>

2 - http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6086229/Edital_Chamamento_19_2020.pdf/8d0e4ef6-0b99-4a75-ade3-19d9cab460a2?version=1.0



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 23/02/2021, às 15:32, 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 **1334065** e o código CRC **E6538D21**.