

VOTO Nº 439/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 022/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.3

Processo Datavisa nº: 25351.023449/01-60
Expedientes nº: 3572670/20-9 e 3572600/20-1
Empresa: BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA
CNPJ: 49.475.833/0001-06
Medicamento: Ictus (carvedilol)
Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência da concentração de 25 mg reprovado em 2013. Necessidade de apresentação do mesmo estudo para a concentração de 12,5 mg. Apresentação de cronograma para realização do estudo. Ausência de previsão legal para aceitação do cronograma.
Voto por CONHECER e NEGAR provimento ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recursos interpostos sob os expedientes nº 3572670/20-9 e 3572600/20-1, pela empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., contra as decisões proferidas pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC), na 35ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 16/09/2020, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER dos recursos (expedientes nº 0134257/13-6 e nº 0176158/13-7) e DAR-LHES PARCIAL PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria, instrumentalizadas por meio dos votos nº 286/2020 e 287/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, os quais foram publicados no DOU nº 180, de 18/09/2020, por meio do Aresto nº 1.390, de 17/09/2020.
2. A Recorrente protocolou, em 01/07/2011, petição de renovação de registro do medicamento Ictus (carvedilol), sob o expediente nº 564368/11-6. Anteriormente, em 09/07/2010, ela havia protocolado petição de Alteração de Excipientes para tal medicamento, sob o expediente nº 582784/10-1.
3. O registro do medicamento Ictus foi concedido à empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. por meio do processo nº 25351.023449/01-60, publicado no DOU de 28/01/2002.
4. A Anvisa publicou no DOU, de 13/02/2013, a Resolução Específica (RE) nº 514, por meio da qual a petição de renovação de registro do medicamento Ictus nas concentrações 3,125mg, 6,25mg e 12,5mg foi parcialmente indeferida. Em 25/02/2013, foi publicada no DOU nº 27, a RE nº 675, de 22/02/2013, por meio da qual a petição de alteração maior de excipiente desse medicamento foi indeferida.
5. A Recorrente teve ciência dos fatos que motivaram os referidos indeferimentos por meio dos ofícios eletrônicos nº 0057805133 e nº 0057660133, enviados, respectivamente, em 13/02/2013 e em 25/02/2013. Ambos foram lidos nas mesmas datas de expedição dos citados ofícios.
6. Em 22/02/2013, por meio do expediente nº 0134257/13-6, a Recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de indeferimento da petição de Renovação de Registro. E, sob o expediente nº 0176158/13-7, em 07/03/2013, interpôs recurso administrativo contra a decisão de indeferimento da petição de Alteração Menor de Excipiente.
7. Foram emitidos Despachos de Não Retratação em 07/03/2013 e em 05/04/2013, por meio dos quais a área técnica não reconsiderou as decisões de indeferimento das petições de Renovação de Registro e de Alteração de Excipientes do medicamento Ictus, respectivamente.
8. Em 21/09/2020, a Coordenação Processante (CPROC) enviou à Recorrente os fatos que motivaram o não provimento aos recursos, por meio dos ofícios nº 3185845207 e nº 3185847203, os quais foram acessados pela empresa no mesmo dia.
9. Em 15/10/2020, a Recorrente interpôs recursos, sob os expedientes nº 3572670/20-9 e 3572600/20-1, objetos do presente voto.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

10. O recurso administrativo pode ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, conforme dispõe o art. 8º da RDC nº 266, de 08/02/2019, publicada no DOU de 11/02/2019. No caso em questão, a Recorrente obteve ciência da decisão da GGREC por meio da leitura dos ofícios eletrônicos nº 3185845207 e nº 3185847203, em 21/09/2020, e a interpôs recursos em 2ª instância, de forma eletrônica, em 15/10/2020, tempestivamente.
11. Diante do exposto, verifica-se o atendimento das condições para prosseguimento do feito, sendo os recursos tempestivos, interpostos por pessoa legitimada perante a Anvisa, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. Assim, com fundamento no art. 63 da Lei nº 9.784, de 29/01/1999, decido por CONHECER dos recursos, tendo em vista que estão presentes os requisitos de admissibilidade.

III. DO INDEFERIMENTO

12. Segue abaixo transcrição da motivação dos indeferimentos, que foi igual para as petições recorridas:

(...)

Durante análise preliminar, observamos que documentos elencados na formalidade da Lei, através dos regulamentos técnicos vigentes à época do protocolo dessas petições, NÃO FORAM SEQUER APRESENTADOS, nem posteriormente, sob a forma de ADITAMENTO, até a presente data. Sendo que tais provas são condição precípua para satisfação dos requisitos legais e técnicos que norteiam a produção medicamentos. Portanto constituem parte essencial e insubstituível do dossiê alusivo os assuntos peticionados. Abaixo se encontram relacionados os documentos faltantes dos expedientes protocolados:

*A empresa informou que realizou a alteração maior de excipiente para isenção dos estudos de bioequivalência para as menores dosagens. Porém, **as novas formulações, das dosagens de 3,125 mg e 6,25 mg, não são proporcionais à formulação da maior dosagem do medicamento**, em desacordo com a Resolução RDC nº 37/2010:*

Art. 5º Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para as demais dosagens de medicamentos genéricos, similares ou novos serão dispensados para:

I - medicamentos de liberação imediata, de mesma forma farmacêutica, formulações proporcionais e produzidos pelo mesmo fabricante; e

(...)

Art. 6º As formulações serão consideradas proporcionais quando atenderem a pelo menos um dos seguintes critérios:

I - todos os componentes da formulação estiverem exatamente na mesma proporção em todas as diferentes dosagens; ou

II - a razão entre os excipientes e o peso total da formulação estiver dentro dos limites para alteração moderada de excipientes estabelecidos na Resolução RDC nº 48/09, que dispõe sobre pós-registro de medicamentos, e suas alterações posteriores.

Além disso, a empresa não apresentou perfil de dissolução comparativo entre as menores e maior dosagem, em desacordo com a legislação.

***Não foi apresentado relatório de produção completo, incluindo a cópia da ordem de produção do lote piloto**, em desacordo com o item II do art. 85 e Anexo IV da Resolução RDC nº 48/2009.*

Art 85

(...)

II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "b" do Anexo V;

E ainda:

ANEXO IV

RELATÓRIO DE PRODUÇÃO

(...)

- 1. Enviar cópia da ordem de produção referente ao lote a ser avaliado;*
- 2. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas*
- 3. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico*
- 4. Indicar a ordem de adição das substância na etapa em que esta ocorrer*
- 5. Informações referentes a velocidade, temperatura, tempo, etc.*
- 6. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão*

Os estudos de perfil de dissolução comparativo entre o medicamento produzido com a formulação registrada e o medicamento produzido com a formulação proposta, realizado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica T&E Analítica – EQFAR 058, foram considerados insatisfatórios, uma vez que a empresa encaminhou diretamente ao Centro responsável pelos estudos, tanto os lotes pilotos como os lotes referência, conforme certificados de estudo de perfil de dissolução 5099/2009-1, 5100/2009-1, 5101/2009-1 e 5102/2009-1. Nos referidos certificados constam envio dos lotes através das NF de remessa nº 000000378 (lotes 904108, 903028, 710055, 903010 e 903094) e NF de remessa nº 000000377 (lotes 903035, 905056, 905105), em desacordo com a legislação que prevê a compra os lotes utilizados como referência nos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução:

Resolução RDC nº 41, de 28 de abril de 2000 - Anexo I

No caso de medicamentos já registrados junto à ANVS/MS, destinados ao registro e comercialização como medicamentos genéricos, a aquisição das amostras dos medicamentos de referência e testes deverão ser efetuada pelo centro contratado para realização dos estudos, garantindo-se sua identificação através de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle.

De acordo com os laudos de controle de qualidade do medicamento, **não foram realizados os teste de desintegração e dureza para o produto acabado**, conforme preconizado nos Métodos Gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, Volume I.

Não foram apresentadas as especificação e metodologia analítica, com referência bibliográfica utilizada, os excipientes, em desacordo com o disposto no item III do art. 85 da Resolução RDC nº 48/2009.

Não foi apresentado Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto, em desacordo com o disposto no item IX do art. 85 da Resolução RDC nº 48/2009.

Assim, deu-se que a análise ora realizada é suficiente para uma conclusão assertiva sobre o pleito e que não há razoabilidade para a emissão de uma exigência, posto a legislação sanitária vigente já é de notória publicidade, não havendo espaço para a alegação de desconhecimento.

Ademais, a emissão de uma exigência se faz necessária para os casos em que haja a necessidade de esclarecimento de algum documento ou justificativa já apresentados. O que não é o caso, conforme a RDC 204/ 2005, em vigor:

(...)

III. CONCLUSÃO:

O processo especificado não atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Resolução RDC nº 48/2009 e outros atos complementares.

Ante o exposto, comunicamos o INDEFERIMENTO da petição, para as seguintes apresentações:

3,125 MG COM CT BL AL PLAS INC X 15

(...)

3,125 MG COM CT 2 BL AL PLAS INC X 15

(...)

6,25 MG COM CT 2 BL AL PLAS INC X 15

(...)

6,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 15

(...)

12,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 15

(...)

12,5 MG COM CT 2 BL AL PLAS INC X 15

(...)

3,125 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60

(...)

6,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60

(...)

12,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60

(...)

3,125 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90

(...)

6,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90

(...)

12,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90

(...)

IV. DA DECISÃO DA GGREC

13. A GGREC decidiu por CONHECER DO RECURSO e DAR-LHES PARCIAL PROVIMENTO, conforme VOTO Nº 286/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e VOTO Nº 287/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

14. Inicialmente destaca-se que os recursos de expedientes Datavisa nº 3572670/20-9 e 3572600/20-1 são idênticos em conteúdo.
15. Inicialmente, a Recorrente fez um breve retrospecto da tramitação do processo de Registro do medicamento Ictus (Carvedilol) nas concentrações de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg e 25mg, destacando que conduziu o estudo de bioequivalência da concentração 25mg, considerando a concentração de 12,5mg proporcional à fórmula de concentração de 25mg.
16. Em seguida, destacou que sua solicitação de renovação de registro para as concentrações de 3,125 e 6,25mg foi deferida (parcialmente). Quanto à concentração de 25mg, ela informou que não possui mais interesse em dar continuidade a comercialização dessa concentração. Portanto, o objeto do presente juízo de retratação se refere somente ao indeferimento do Ictus 12,5mg, em razão da ausência de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência
17. A Recorrente alegou que o medicamento referência, Coreg da empresa Roche, teve sua descontinuação definitiva em 29/06/2017, sendo novo referência eleito em 06/05/2020, constando, atualmente, na lista de medicamento referência, o produto Cardilol da empresa Libbs.
18. Dessa forma, a Recorrente encaminhou o seguinte cronograma para apresentar o estudo de biodisponibilidade referente à concentração de 12,5 mg do medicamento Ictus e a

respectiva referência, Cardiolol:

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES - ICTUS 12.5 MG COMPRIMIDO

Etapes	Duração (dias)	Conclusão	Previsão de Conclusão
1. Iniciação do projeto, com definição do escopo em 05/06/2020			
2. Perfil preliminar de Dissolução Comparativo versus Cardiol 12, 5 mg	30	05/07/2020	NA
3. Aquisição de insumos	45	NA	19/08/2020
4. Fabricação do Lote	30	NA	18/09/2020
5. Perfil de Dissolução Comparativo versus Cardiol 12, 5 mg	30	NA	18/10/2020
6. Equivalência Farmacêutica versus Cardiol 12, 5 mg	60	NA	17/11/2020
7. Estudo de Biodisponibilidade Relativa (*)	120	NA	17/03/2021

19. A Recorrente arrematou em sua defesa afirmando que: "(...) não é razoável, tampouco proporcional, manter um indeferimento para os pleitos relacionados à concentração de 12,5mg do medicamento Ictus (carvedilol) considerando que a empresa está realizando todos seus esforços para adequação ao novo medicamento referência, incluído na lista em 06/05/2020".
20. Por fim, a Recorrente entende não ser razoável manter o indeferimento da renovação do registro para a concentração de 12,5 mg em razão de todos os esforços realizados pela empresa visando a adequação do medicamento. Dessa forma, requer o provimento para a concentração do medicamento Ictus na concentração de 12,5 mg.

VI. ANÁLISE

21. Trata-se de recurso administrativo em face Aresto n° 1.451, publicado no DOU n° 162, de 26/8/2021, Seção 1, págs. 79-80, no qual a Recorrente reitera os argumentos lançados no apelo à Segunda Instância Recursal - GGREC.
22. Em relação à concentração de 25 mg, destaca-se que esta está com registro cancelado, tendo sido superada, inclusive, a fase recursal, que manteve a decisão inicial de cancelamento de registro da apresentação.
23. Os Votos n° 286/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e 287/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, referentes ao recurso contra o indeferimento das petições de renovação de registro e alteração de excipientes, respectivamente, possuem conteúdos iguais, motivo pelo qual o presente voto tratará das duas petições.
24. Em relação aos motivos de indeferimento, segue transcrição da fundamentação da GGREC, apresentada em seus votos:

Ao interpor recurso administrativo, a recorrente apresentou alegações com intuito de que fosse revista a decisão de indeferimento da petição de Renovação de Registro do Medicamento Ictus (Carvedilol).

1) A Recorrente encaminhou o relatório de produção atualizado (ano de 2012) das concentrações 3,125mg, 6,25mg e 12,5mg, às fls 59 a 130 do recurso.

2) Ela apresentou novos perfis de dissolução entre a formulação registrada e a proposta concentrações 3,125mg, 6,25mg e 12,5mg, às fls 131 a 151 do recurso, datados do período de 28/1/2013 a 21/2/2013.

3) A Recorrente anexou ao recurso o laudo de análise com os testes de desintegração e dureza, bem como a especificação e metodologia analítica, com a referência bibliográfica utilizada, dos excipientes.

4) A Recorrente apresentou estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes do produto.

Os documentos apresentados conforme os quatro itens acima, são passíveis de ser considerados vez que suas respectivas análises podem se contrapor às constatações de primeira instância.

25. Portanto, entende-se que a GGREC reconsiderou tais itens de indeferimento.
26. Em relação aos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa das Concentrações de 3,125 mg e 6,25 mg, a GGREC assim se manifestou:

O Estudo de Biodisponibilidade Relativa realizado entre a concentração 6,25 mg do medicamento Ictus e o medicamento referência Coreg®, código GDN 015/13, foi aprovado por meio do parecer técnico n° 278 de 29/10/2014.

Assim, com base no perfil farmacocinético do fármaco, o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência pode ser dispensado para a concentração de 3,125mg, vez que a Recorrente afirma que ambas possuem a mesma forma farmacêutica e suas formulações são proporcionais, conforme perfil de dissolução comparativo entre as dosagem de 6,25 mg e de 3,125 mg, realizado no período de 19/2/2013 a 21/2/2013 pela empresa Biolab, bem como a equivalência farmacêutica e perfil de dissolução do medicamento teste e referência (Ictus X Coreg) na concentração de 6,25 mg realizado no mesmo período, também pela empresa Biolab;

(...)

Assim, é plausível o retorno da matéria à área técnica para avaliação dos documentos e alegações apresentados pela Recorrente referentes à petição de renovação de registro do medicamento Ictus nas concentrações de 3,125mg e 6,25mg.

27. Determinou, portanto, o retorno do processo à área técnica para reanálise das concentrações de 3,125 mg e 6,25 mg.
28. Considerando-se que a GGREC reconsiderou os indeferimentos referentes às concentrações de 3,125 mg e 6,25 mg e que o registro da concentração de 25 mg encontra-se cancelado, destaca-se que a análise do presente recurso é restrita à concentração de 12,5 mg.
29. Em relação à concentração de 12,5 mg, tem-se que tal concentração era isenta da apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência por comparação com a concentração de 25 mg.
30. No entanto, em razão da reprovação dos mesmos estudos da concentração de 25 mg e da Recorrente ter utilizado tal concentração no perfil de dissolução comparativo com a concentração de 12,5 mg, a renovação de registro para a concentração de 12,5 mg torna-se inviável. Deveria ter sido apresentado estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para a concentração de 12,5 mg.
31. Não obstante a Recorrente ter encaminhado, em sede de aditamento, um cronograma para realização do estudo de biodisponibilidade relativa referente à concentração de 12,5 mg, não há possibilidade de acatá-lo devido à ausência de amparo legal. Os estudos aqui debatidos deveriam ter sido apresentados quando da reprovação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência da apresentação de 25 mg, em 2013. O cronograma apresentado previa um prazo de 8 anos, aproximadamente, para conclusão do estudo sendo que não há previsão legal para sua aceitação.
32. Destaca-se que a Recorrente pode, a qualquer momento, solicitar o registro da concentração de 12,5 mg, apresentando as provas cabíveis e os estudos objetos do cronograma citado, concluídos, uma vez que, até o presente momento, possui registro válido para o medicamento em outras concentrações.
33. Em relação à descontinuação da comercialização do medicamento de referência, conforme informado pela Recorrente, só ocorreu no ano de 2017, sendo que as petições aqui recorridas foram protocoladas nos anos de 2010 e 2011 e os estudos referentes à concentração de 25 mg foram reprovados no ano de 2013.

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

34. Diante do exposto, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO aos recursos administrativos de segunda instância em apreciação, mantendo a decisão ora recorrida, conforme proferido pela GGREC.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 23/11/2022, às 18:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2149618** e o código CRC **E62CFDDE**.