

VOTO Nº 242/2023/SEI/DIRE3/ANVISA

Nº do processo: 25000.016187/92-59

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 2723806/22-7

Recorrente: Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda.

CNPJ: 44.010.437/0001-81

RENOVAÇÃO DE REGISTRO.
MEDICAMENTO SIMILAR. ESTUDO DE
BIODISPONIBILIDADE
RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA. LIMITES
DE ACEITAÇÃO.

Voto por CONHECER E DAR
PROVIMENTO PARCIAL AO RECURSO,
com retorno à área técnica.

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos
Biológicos - GGMed

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. DO RELATÓRIO

Trata-se de recurso interposto pela empresa CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 11ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 13/4/2022, na qual foi decidido NEGAR PROVIMENTO ao recurso interposto sob o expediente nº 1055641/13-9, acompanhando a posição da relatoria descrita nos votos nº 58/2022-CRES1.

A recorrente obteve o registro do medicamento similar SALAZOPRIN (sulfassalazina) publicado no D.O.U. de 7/6/2001 por meio da RE nº 807 de 6/6/2001.

Em 29/4/2010, a empresa protocolou a petição de renovação de registro de medicamento sob o expediente nº 358022/10-9.

Em 2/12/2013, o indeferimento da petição de renovação de registro foi publicado no D.O.U. por meio da RE nº 4.495 de 29/11/2013. Nessa mesma data, a área técnica enviou a empresa o Ofício nº 0953281131, descrevendo os motivos do indeferimento.

Em 12/12/2013, a empresa protocolou o recurso contra o indeferimento da renovação de registro sob o

expediente nº 1055641/13-9.

Em 19/12/2013, a Comissão Permanente de Instrução e Análise de Recursos - COREC emitiu o Despacho de Não Retratação, mantendo a decisão proferida.

Em 22/9/2021, na 11ª SJO, mediante voto nº 58/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, foi decidido negar provimento ao recurso, com a publicação no DOU nº 72, de 14/4/2022, por meio do Aresto nº 1.500.

Em 14/4/2022, a Coordenação Processante - CPROC enviou os motivos para o não provimento ao recurso, pelo ofício eletrônico nº 2417025229 acessado pela empresa em 18/4/2022.

Em 08/03/2022 foi protocolado aditamento ao processo, expediente nº 0900190/22-1.

Em 13/05/2022, a recorrente interpôs recurso contra a decisão, expediente nº 2723806/22-7.

Em 26/11/2022, a GGREC se manifestou pela não retratação, por meio do Despacho nº 306/2022-GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 26/10/2023, por meio do despacho nº 1254/2023/SEI/DIRE3/ANVISA, esta Terceira Diretoria fez diligência à GIMED sobre possível risco de desabastecimento de mercado, em caso de não provimento do presente recurso.

Em 01/11/2023, a GIMED se manifestou por meio da Nota Técnica nº 397/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA.

2. DO JUÍZO QUANTO À ADMISSIBILIDADE

Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade e, como pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente foi comunicada da decisão em 18/4/2022, por meio do ofício nº 2417025229, e que protocolou o recurso, expediente nº 2723806/22-7, em 13/05/2022, conclui-se que o recurso é TEMPESTIVO.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual decido por CONHECER DO RECURSO administrativo, procedendo à análise

do mérito.

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Inicialmente, a recorrente descreve sobre a tempestividade do recurso e seu cabimento, e requer que o mesmo seja recebido no efeito suspensivo.

Em seguida, descreveu sobre o histórico do registro do produto, alegando que sempre observou as normas vigentes.

Registrou que a Orientação de Serviço nº 02/2012/GGMED/ANVISA, que fundamentou o indeferimento, não foi publicada em Diário Oficial, razão pela qual não possui caráter normativo, além de não estar baseada em dispositivos insertos na Lei nº6.360/76, violando o princípio da legalidade.

Explicou que, antes do vencimento do registro, contratou um centro da rede REBLAS para a realização de estudo de bioequivalência/biodisponibilidade do medicamento SALAZOPRIN. Concomitantemente, informou que realizou questionamento à Anvisa sobre a necessidade de realizar tal estudo.

Em resposta, datada de 18/12/2009, oriunda da Unidade de Atendimento ao Público, a recorrente foi informada que para produtos à base de SULFASSALAZINA não precisavam de estudo de bioequivalência. Contudo, em 16/04/2010 recebeu mensagem eletrônica da Gerência Geral de Medicamentos, requerendo desconsiderar a resposta anterior e afirmando que o referido fármaco não seria isento de estudos de bioequivalência, pois possuía indicação para tratamento de artrite reumatoide e espondilite anquilosante, que exigem ação sistêmica do fármaco, devendo ser avaliada a partir de estudo in vivo.

Pontuou que diante da insegurança gerada no que concerne à obrigatoriedade ou não da realização do estudo de bioequivalência, foi solicitada reunião, na qual a área técnica (COPRE) orientou a empresa a realizar o peticionamento da renovação do registro no prazo devido, com as devidas justificativas sobre a ausência do Estudo de Bioequivalência.

Em maio/2010, foi apresentado os resultados do estudo de Equivalência Farmacêutica (resultado satisfatório) e Perfil de Dissolução Comparativo (resultado inconclusivo), concluindo que o estudo de bioequivalência não seria aplicável ao medicamento SALAZOPRIN.

Diante desse cenário, em 02/12/2010, houve nova reunião envolvendo representantes da CAZI, da GGMED, da COPRE, da COBIO e do Centro T&E Analítica. Em ato contínuo, a Anvisa enviou o ofício nº 161/2011, orientando a realização de um estudo de bioequivalência replicado 4 x 4.

Em 24/11/2011, houve nova reunião entre os representantes da recorrente, do Centro T&E Analítica e da Anvisa, onde foi esclarecido que o fármaco em questão apresentava problemas para a comparação do perfil de

dissolução, motivo pelo qual foi requerida a sua bioisenção.

Houve o comprometimento da área técnica em analisar os resultados dos estudos, com posterior agendamento de reunião para definir as estratégias. Entretanto, não houve retorno por parte da Agência.

Em 2/12/2013 foi publicado o indeferimento do pedido de renovação de registro do medicamento SALAZOPRIN, pois de acordo com o estudo apresentado, o produto não é bioequivalente, porém, a recorrente já havia alegado que não se aplica a bioequivalência ao produto.

Em nova reunião solicitada em 20/01/2021, a recorrente expôs que atualmente só existem duas empresas que produzem o medicamento, ressaltando a importância do deferimento para evitar risco de desabastecimento. Informou também que o medicamento está indicado para dois tipos de tratamento, e solicitou a retirada da indicação terapêutica (artrite reumatoide) para torná-lo bioisento.

Em 10/05/2022, a recorrente fechou contrato com o Centro T&E Analítica com intenção de executar estudo piloto de Estudo de Bioequivalência, 2x2 com 6 participantes (voluntários), entre o seu medicamento e o medicamento AZULFIN (Aspen Farmacêutica).

Destacou a importância do medicamento no tratamento de distúrbios intestinais inflamatórios e tratamento das enterites regionais, doença de Crohn e Colite Ulcerativa, justificando a importância de manter o medicamento no mercado.

Argumentou também que o indeferimento liminar previsto nos artigos 2º, § 2º, II da RDC nº 204/2005 e na Orientação de Serviço nº 2, viola o princípio da legalidade, além de esbarrar em normas que prevê o direito ao contraditório e ampla defesa.

Esclareceu que o Estudo de Bioequivalência não é aplicável para o fármaco sulfassalazina. Que o medicamento AZULFIN da empresa APSEN FARMACÊUTICA S/A, eleito como medicamento referência, não consta mais na lista, e vem passando por diversos procedimentos, a fim de entregar o estudo de bioequivalência.

Informou que a sulfassalazina se decompõe em mesalazina, a qual de acordo com a Lista 3 da RE nº 37/2011, atualizada em junho de 2012, é biosenta.

Salientou que o medicamento SALAZOPRIN encontra-se no mercado há anos sem que tenha havido, até o momento, suspeita sobre ausência de qualidade, segurança e eficácia.

Pontuou que se abre um precedente, pois o próprio medicamento referência se encontra com seu registro ativo, porém, sem o devido estudo clínico.

Por fim, requer a reforma da decisão recorrida para reconhecer a decadência do direito a Anvisa em exigir o

cumprimento da RDC nº 134/2003, determinando a renovação do registro, com a consequente conclusão dos estudos de Biodisponibilidade Relativa. Alternativamente, requer o acolhimento de novo estudo de Biodisponibilidade Relativa, determinando conseqüentemente a renovação de seu registro. Ou ainda, que a Diretoria Colegiada declare a nulidade da decisão da GGREC, determinando a devolução do dossiê à área técnica para que a Recorrente possa concluir os estudos de Biodisponibilidade Relativa.

4. DA ANÁLISE DO MÉRITO

No recurso ora avaliado, a recorrente reitera praticamente as mesmas alegações que foram debatidas e mantidas no voto nº 58/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Conforme já discutido amplamente no mérito do respectivo voto, o indeferimento da renovação do registro do medicamento foi fundamentado na reprovação do relatório de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, conforme Parecer de Reprovação nº 245/2013, emitido pela Coordenação de Bioequivalência em 19/04/2013.

No supracitado relatório, verificou-se que o intervalo de confiança da área sob a curva ASCT/ASCR (73,70%; 108,07%) ficou fora do limite de aceitação da bioequivalência que é de 80-125%, portanto, em desacordo com os requisitos das Resoluções RE nº 895/2006, RDC nº 27/2012 e RDC nº 1.170/2006.

Desse modo, ao contrário do alegado pela recorrente, o indeferimento não foi embasado em uma Orientação de Serviço.

Quanto à alegação de que o estudo de bioequivalência não é aplicável ao fármaco SULFASSALAZINA, destaco que em 16/4/2010 a recorrente foi comunicada por meio de mensagem eletrônica, enviada pelo setor de Bioequivalência/GGMED, que como o fármaco SULFASSALAZINA possui indicação em reumatologia para o tratamento de artrite reumatoide e espondilite anquilosante, cuja ação é sistêmica, logo, esta situação deveria ser avaliada e comprovada a partir de estudos in vivo (bioequivalência).

Outro ponto que merece esclarecimento é em relação à intenção da recorrente, suscitada na reunião virtual em parlatório dia 20/1/2021, em retirar uma indicação terapêutica (artrite reumatóide), a fim de tornar o medicamento bioisento. A esse respeito, destaco a definição de medicamento similar, disponível nos regulamentos de registro:

MEDICAMENTO SIMILAR - Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e **indicação terapêutica**, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. (grifo dado)

Portanto, essa alternativa não é admissível, visto que a bula do medicamento comparador possui indicação em reumatologia:

INDICAÇÕES

Gastroenterologia

AZULFIN é indicado no tratamento da retocolite ulcerativa inespecífica. Colite ulcerativa média ou moderada. Como terapia adjuvante na Colite Ulcerativa Severa. Doença de Crohn.

Reumatologia

AZULFIN é indicado no tratamento da artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

AZULFIN em comprimidos revestidos gastro-resistentes, é indicado particularmente aos pacientes que não podem tomar comprimidos simples devido à intolerância gastrointestinal, e naqueles em que há evidência de que a intolerância não é primariamente devida a níveis sanguíneos elevados de sulfapiridina e de seus metabólitos, como por exemplo, pacientes sofrendo náuseas, vômitos, etc., quando tomando as primeiras doses da droga ou naqueles em que a redução da dosagem não alivia os efeitos colaterais gastrointestinais.

Bula do medicamento AZULFIN

No tocante à argumentação de que o Estudo de Bioequivalência não é aplicável para o fármaco sulfassalazina, a qual se decompõe em mesalazina, que de acordo com a Lista 3 da RE nº 37/2011, é biosenta, retomo o que foi citado no Voto nº 58/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA:

(...)

Quanto à alegação da empresa de que o estudo de bioequivalência não é aplicável ao fármaco SULFASSALAZINA, na reunião com a COPRE/GGMED a empresa foi comunicada que este fármaco tinha sido retirado da Lista 3 da RE nº 897/2003 e também foi devidamente instruída a apresentar esse estudo.

(...)

Logo, para ser considerado como bioisento, o medicamento deveria ter exclusivamente ação local no trato gastrointestinal, o que não ocorre para esse caso em virtude de o produto ter indicação para artrite reumatoide e espondilite anquilosante que necessita de uma ação sistêmica para se obter o efeito esperado.

(...)

No tocante à alegação de que o medicamento referência se encontra com seu registro ativo sem o devido estudo clínico, ressalto que o medicamento AZULFIN foi retirado da Lista de medicamentos de referência por força da RDC nº 35/2012 para avaliação de segurança e eficácia.

Nesse contexto, ressalto que tanto o AZULFIN quanto o SALAZOPRIN são medicamentos com registro válido, porém ambos apresentam pendências de adequação à RDC 134/2003.

Trata-se dos dois únicos produtos existentes no mercado com o fármaco SULFASSALAZINA que se encontram em situações sanitárias semelhantes.

Assim, a fim de avaliar a possibilidade de risco de

desabastecimento de mercado, esta Terceira Diretoria efetuou diligência à GIMED por meio do despacho nº 1254/2023/SEI/DIRE3/ANVISA.

A GIMED se manifestou por meio de Nota Técnica nº 397/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, informando, em suma, que:

(...)

“O medicamento **Salazoprin (sulfassalazina)** está enquadrado na classe terapêutica **A7E1 - PRODUTOS AMINOSALICILATOS PARA ALTERAÇÕES INTESTINAIS, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento.** Destaca-se que a sulfassalazina está listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2022) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).”

(...)

“Considera-se que é IMPROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com BAIXO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Salazoprin do laboratório CAZI QUIMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA.”

“Destaca-se que se trata de um mercado altamente concentrado, e caso haja algum problema com o produto detentor do mercado, há risco de desabastecimento. Desta maneira, sugere-se avaliar o impacto de retirada do produto considerando a concentração de mercado e acesso a medicamentos.”

Considerando que as dificuldades que o fármaco em questão apresenta para a comparação do perfil de dissolução, motivo pelo qual foi requerida a sua bioisenção, foram expostas a todo momento à Anvisa, juntamente com propostas para atender ao disposto na RDC 134/2003, por meio de contrato com Centro Reblado, a fim de que fossem efetuados os Estudos de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa para o produto SALAZOPRIN (sulfassalazina 500 mg);

Considerando que atualmente não há medicamento de referência eleito para o fármaco objeto deste recurso;

Considerando que a manutenção do indeferimento da renovação manterá no mercado apenas o medicamento AZULFIN, que é um produto que se encontra nas mesmas condições de regularidade sanitária que o SALAZOPRIN;

Considerando a manifestação da GIMED de que caso haja algum problema com o produto detentor do mercado, há risco de desabastecimento;

Entendo que o indeferimento deve ser reconsiderado com retorno à área técnica para discussão da melhor estratégia, a fim de que a recorrente possa comprovar a eficácia e segurança do produto.

5. DO VOTO

Diante de todo o exposto, voto por **CONHECER** e **DAR PROVIMENTO PARCIAL** ao recurso administrativo, com **retorno à área técnica**, a fim de ser discutida a melhor estratégia para atendimento dos critérios de adequação dispostos na RDC 134/2003, concedendo tempo adicional para a recorrente apresentar novos estudos.

Importante ressaltar também que ainda existem lacunas no tocante à adequação à RDC 134/2003, no que diz respeito tanto a medicamentos similares, únicos no mercado, quanto aos medicamentos similares sem referência. Entendo, portanto, que o medicamento SALAZOPRIN (sulfassalazina 500 mg) enquadra-se nesse cenário, havendo a necessidade de discussão sobre a melhor estratégia para atender aos critérios de adequação à RDC 134/2003.

É o entendimento que submeto à apreciação e, posterior, deliberação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 22/11/2023, às 17:23, 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 **2687092** e o código CRC **8A1B4312**.

Referência: Processo nº 25351.923242/2022-38

SEI nº 2687092