

VOTO Nº 444/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 20/2023, ITEM DE PAUTA 3.1.1.6

Processo Datavisa nº: 25351.721648/2011-73

Expediente nº: 4822360/22-9

Empresa: Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.

CNPJ: 05.035.244/0001-23

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Reprovação do estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa. A ausência do exame eletrocardiograma (ECG) após finalização do pós-estudo clínico em desacordo com o protocolo, para a avaliação de exames laboratoriais realizados para subsidiar um estudo de bioequivalência/biodisponibilidade compromete a correta análise e impede a sua aprovação, visto o não atendimento integral à Resolução - RDC nº 41/2000. Voto por VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob o expediente nº 4822360/22-9 pela empresa SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA em desfavor da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 26ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 14/9/2022, na qual foi decidido NEGAR PROVIMENTO ao recurso interposto sob o expediente nº 1117517/22-5 acompanhando a posição da relatoria descrita no voto nº 143/2022- CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

2. Em 23/11/2011, a empresa protocolou a petição de registro de medicamento genérico LAMOTRIGINA sob o expediente nº 152283/11-3, publicado o deferimento

do registro em 19/9/2016 no DOU nº 180, pela RE nº 2.491 de 16/9/2016.

3. As petições pós-registro solicitadas foram as seguintes: Substituição de novo DIFA sem CADIFA (expediente 4421212/20-7), Exclusão de um teste ou método obsoleto (expediente 4421336/20-1), Exclusão de um teste ou método obsoleto (expediente 4421787/20-1), Exclusão de um teste ou método obsoleto (expediente 4421780/20-3), Exclusão de um teste ou método obsoleto 4421778/20-1), Exclusão de um teste ou método obsoleto 4421338/20-7), Exclusão de um teste ou método obsoleto 4421681/20-5), Ampliação dos limites de especificação (expediente 4421761/20-7), Mudança maior de método analítico (expediente 4421793/20-5), Mudança maior de método analítico (expediente 4421775/20-7), Mudança maior de método analítico (expediente 4421769/20-2), Mudança maior de método analítico (expediente 4421767/20-6), Mudança maior de método analítico (expediente 4421765/20-0), Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional (expediente 4421795/20-1) e Alteração maior do processo de produção do medicamento (expediente 4421334/20-4) para o produto lamotrigina, comprimido dispersível, 25 mg, 50 mg e 100 mg, na vigência da RDC 73/2016.

4. Em 11/12/2020, a recorrente protocolou pedido de alterações pós-registros acima referenciados.

5. Em 14/3/2022 foi publicado o indeferimento das petições pós-registros no DOU nº 49, por meio da RE nº 782 de 10/3/2022. Nessa mesma data, a área técnica enviou a empresa o Ofício nº 0883394220, descrevendo os motivos do indeferimento, acessado pela recorrente em 15/3/2022.

6. Em 15/3/2022, a empresa protocolou o recurso contra o indeferimento da renovação de registro sob o expediente nº 1117517/22-5.

7. Em 30/3/2022, a área técnica emitiu o Despacho de Não Retratação nº 10/2022, mantendo a decisão proferida.

8. Em 14/9/2022, na 26ª SJO, mediante voto nº 143/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, foi decidido negar provimento ao recurso, com a publicação no DOU nº 176, de 14/9/2022, pelo Aresto nº 1.524.

9. Em 16/9/2022, a Coordenação Processante - CPROC enviou os motivos para o não provimento ao recurso, pelo ofício eletrônico nº 4703243220 acessado pela empresa em 19/9/2022.

10. Em 14/10/2022, a recorrente interpôs recurso contra a decisão, expediente nº 4822360/22-9.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

11. 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.

12. 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 19/9/2022, por meio do ofício nº 4703243220, e que protocolou o recurso, expediente 4822360/22-9, em 14/10/2022, conclui-se que o recurso é TEMPESTIVO.

13. 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.

14. 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.

III. DO INDEFERIMENTO

15. Segue abaixo transcrição da motivação de indeferimento:

(...)

7. Em virtude da reprovação do estudo de biodisponibilidade relativa / bioequivalência, a análise técnica dos documentos referentes à qualidade do medicamento, não foi concluída uma vez que, ainda que estejam em máxima conformidade legal e científica, por si sós não são provas documentais que bastam para a satisfação da qualidade do produto e a segurança sanitária que dela se pressupõe.

(...)

a. A RDC 41/2000, resolução que estabelece os exames clínico-laboratoriais que devem ser realizados no recrutamento dos participantes do estudo e também no pós-estudo, classifica como fundamental a realização do eletrocardiograma de 12 derivações (vide item 6 do Anexo I da referida Resolução). Nesse mesmo item é estabelecido que “Todos os exames, exceto a sorologia para hepatite B, C e HIV, deverão ser realizados também no período pós-estudo. Em outras palavras, temos que o eletrocardiograma deve ser realizado tanto antes do início do estudo, como após a finalização de todas as ações previstas no protocolo, ou seja, após o término de todas as atividades previstas no estudo, para de fato demonstrar as condições de segurança e saúde dos participantes que foram envolvidos na pesquisa.

b. Todavia, no estudo ora em tela o ECG pós-estudo foi realizado pelo Centro de Pesquisa junto a coleta de 48 horas. É importante destacar que o estudo também previu coletas ambulatoriais às 72 hrs, 96hrs, 120hrs e 144hrs após a administração do medicamento, de forma que o momento de realização do ECG não reflete o pós-estudo, uma vez que os sujeitos de pesquisa ainda retornaram outras vezes ao Centro de Pesquisa para a realização de coletas sanguíneas. É importante ressaltar que os demais exames clínico-laboratoriais pós-estudo exigidos pela RDC 41/2000, tais como hemograma completo, colesterol, triglicérides, ácido úrico, TGP, TGP, glicemia, creatina, ureia, albumina, urina, entre outros, foram realizados junto à coleta de 144 horas, ou seja, para o eletrocardiograma o Centro não cumpriu o item normativo, pois realizou o referido exame em momento anterior ao pós-estudo, em descumprimento à legislação.

3. Em virtude da reprovação do estudo de biodisponibilidade relativa / bioequivalência, a análise técnica dos documentos referentes à qualidade do medicamento, não foi concluída uma vez que, ainda que estejam em máxima conformidade legal e científica, por si sós não são provas documentais que bastam para a satisfação da qualidade do produto e a segurança sanitária que dela se pressupõe.

4. Dessa forma, comunicamos o indeferimento do pedido relativo à(s) apresentação(ões) seguinte(s):

- 25 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 15*
- 25 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 30*
- 25 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 60*
- 50 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 15*
- 50 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 30*
- 50 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 60*
- 100 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 15*
- 100 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 30*
- 100 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 60*

- 25 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 7
- 25 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 10
- 50 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 7
- 50 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 10
- 100 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 7
- 100 MG COM SUS BL AL PLAS TRANS X 10

IV. DA DECISÃO DA GGREC

16. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

17. Inicialmente, a recorrente apresentou comentários sobre o cabimento e a tempestividade do recurso administrativo interposto, citando os respectivos dispositivos legais.

18. Em seguida, pontuou sobre os conceitos relacionados às razões técnicas que envolveram a motivação do indeferimento do pedido de registro do medicamento genérico LAMOTRIGINA, entendendo que todos os itens apontados pela área técnica como motivação para o indeferimento foram superados no momento da reapresentação da documentação técnica acostada ao recurso administrativo protocolado sob o expediente nº 1117517/22-5.

19. Entretanto, objetivando obter parecer favorável quanto ao deferimento do pedido de substituição de novo DIFA sem CADIFA para o medicamento genérico LAMOTRIGINA, a recorrente esclarece que a unidade de farmacologia clínica da empresa SUN PHARMACEUTICAL (Índia) implementou o processo de realização de eletrocardiogramas (ECG's) pós-estudo depois da última coleta de amostra para estudos submetidos à Agência, em novembro/2021, logo após receber o feedback sobre os comprimidos de LAMOTRIGINA.

20. Também informou que o centro de pesquisa revisou e atualizou o procedimento interno (SOP_019771) aplicável à elaboração do protocolo de “Estudo e Termo de Consentimento Informado” para estudos clínicos.

21. Ainda, a recorrente registrou o compromisso de realizar os ECGs pós-estudo após a última coleta de amostras dos sujeitos da pesquisa para todos os estudos submetidos à Agência, em conformidade com o item 6 da RDC nº 41/2000, sendo o fato claramente informado no Recurso protocolado em março/2022.

22. Esclareceu que, em recurso, foi apresentada justificativa detalhada para a realização de ECG's no momento da alta dos indivíduos no último período do estudo, conforme a política interna utilizada para todos os protocolos BA/BE submetidos aos demais órgãos reguladores de renome, tais como: USFDA, EMA, CDSCO-Índia, Health Canada e TGA Austrália.

23. Nesse sentido, apresentou informações de recomendações de diversas agências reguladoras internacionais com relação à realização de ECG pós-dose durante a realização de estudos de bioequivalência de dose única em voluntários saudáveis (incluindo a LAMOTRIGINA). Esclareceu que as recomendações dessas agências estão claramente definidas nas orientações específicas de medicamentos sobre a condução de estudos BA/BE em voluntários saudáveis, sendo que o investigador é obrigado a tomar precauções relacionadas à segurança, incluindo a necessidade de fazer ECG's pós-dose, em tempos apropriados, conforme as concentrações plasmáticas de um determinado medicamento.

24. Assim, explicou que as razões para realizar ECG's pós-estudo no momento da alta dos indivíduos no último período do estudo foram descritas detalhadamente no recurso anterior. Dentre os argumentos anteriormente apresentados, a recorrente explicou que a interpretação da equipe de investigadores clínicos foi de que o ECG pós-estudo deveria ser realizado antes do participante da pesquisa receber alta no último período do estudo e esse procedimento seria amplamente seguido na condução de estudos BA/BE em todo o mundo.

25. Também explicou que esse processo garante que os participantes foram avaliados e que não houve anormalidades no término da pesquisa. Além do ECG, foi realizada avaliação abrangente do estado de saúde, que incluiu um exame clínico antes da alta de todos os sujeitos da pesquisa, procedendo com o monitoramento de eventos adversos em todas as consultas ambulatoriais.

26. Outro motivo importante para adotar o estipulado no estudo tempo mencionado acima para fazer o ECG pós-estudo, foi que o sujeito de pesquisa, uma vez liberado, poderia não comparecer à última avaliação, incorrendo em potenciais atrasos ou estudos totalmente perdidos, comprometendo a segurança adequada dos sujeitos da pesquisa.

27. Por fim, a escolha para o “tempo do ECG pós-estudo” foi dada pela expectativa dos participantes de passarem o mínimo de tempo possível na unidade após a coleta da última amostra, uma vez que o tempo para o registro e avaliação do eletrocardiograma (ECG) pós-estudo significaria perda de um dia adicional, comprometendo a continuidade das atividades rotineiras do participante. Esses pontos foram percebidos durante as interações pré-estudo com os possíveis sujeitos.

28. Além do raciocínio apresentado para a realização dos ECG's pós-estudo no momento da alta dos indivíduos, a recorrente apresentou referências da literatura sobre o perfil de segurança cardíaca para a LAMOTRIGINA, bem como as recomendações de outras respeitadas Agências Reguladoras Internacionais com relação ao momento de fazer um ECG pós-dose durante a realização de estudos de

bioequivalência de dose única em voluntários saudáveis, com base de avaliação do perfil de segurança cardíaca para o fármaco LAMOTRIGINA.

29. Logo, a recorrente registrou que a segurança do participante da pesquisa não foi comprometida durante a realização do estudo e que está totalmente em conformidade com as disposições da RDC nº 41/2000, incluindo o prazo de ECG's pós-dose para todos os estudos submetidos durante a condução da fase clínica, sendo que todas as medidas de segurança foram integralmente cumpridas durante a realização do estudo nº LMT_100T_0832_19.

30. Dessa forma, considerando as justificativas apresentadas, contestando os motivos para indeferimento do pedido de substituição de novo DIFA sem CADIFA, além de outras alterações pós-registro, para o medicamento genérico LAMOTRIGINA, compreende que estes foram superados com a apresentação de documentação técnica e explicações necessárias e, portanto, entende que a manutenção do indeferimento incorre em violação ao princípio da razoabilidade.

31. Portanto, a recorrente requer a retratação da decisão que negou provimento ao recurso interposto em face do indeferimento do pedido de substituição de novo DIFA sem CADIFA, além de outras alterações pós-registro, para o medicamento genérico LAMOTRIGINA, com a declaração de insubsistência da decisão.

VI. ANÁLISE

32. A recorrente, ao interpor recurso administrativo contra o indeferimento das petições pós-registros do medicamento similar LAMOTRIGINA, possuía o intuito de reformar essa decisão.

33. Conforme consta no ofício de indeferimento, as petições pós-registro do medicamento LAMOTRIGINA foram indeferidas em virtude da reprovação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência LMT_100T_0832_19, o qual apresentou não conformidade com o protocolo do estudo apresentado.

34. É importante destacar que o referido protocolo previa a avaliação de exames ambulatoriais dos participantes da pesquisa nos períodos posteriores (72 h, 96 h, 120 h e 144 h) à administração do medicamento, sendo que o exame eletrocardiograma (ECG) pós-estudo foi realizado apenas em uma única avaliação (48 h) após a administração do medicamento, ou seja, no momento da alta do participante do centro responsável pelo estudo, estando em desacordo com a Resolução - RDC nº 41/2000.

35. Logo, a realização do estudo de ECG não refletiu o definido no protocolo pós-estudo, uma vez que, conforme descrito no Parecer nº 13/2022, os participantes ainda retornaram outras vezes ao centro de pesquisa para a realização de coletas sanguíneas, realizando outros exames clínicos-laboratoriais pós-estudo exigidos pela Resolução - RDC nº 41/2000, tais como: hemograma completo, colesterol, triglicérides, ácido úrico, TGP, TGP, glicemia, creatina, ureia, albumina, entre outros, que foram realizados no tempo de coleta de 144 horas. Portanto, para o exame de eletrocardiograma, o centro avaliador não cumpriu o protocolo, descumprindo a

legislação.

36. Em seu recurso administrativo, a recorrente tenta explicar a motivação para não realização de exames laboratoriais de ECG conforme preconizado no protocolo do estudo, alegando que todos os participantes foram devidamente avaliados e que não houve anormalidades evidenciadas no término da pesquisa, além de trazer referências de estudos e informações sobre orientações de diversas Agências Reguladoras internacionais sobre o tema.

37. No Voto nº 143/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, registrou-se a relevância de elaboração inicial de um projeto de pesquisa de um estudo de bioequivalência e a sua apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Também foi explicada a importância de que alterações no projeto original devem ser avaliadas pelo CEP antes da sua implementação, identificando a parte do protocolo a ser modificado e sua justificativa e serem informados todos os fatos relevantes que alterem o curso normal dos estudos aprovados.

38. Dessa forma, cabe ao responsável pelo estudo desenvolver o projeto conforme delineado, para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Contudo, a recorrente não apresentou o estudo de ECG pós-estudo para os períodos estipulados, mesmo realizando outros exames laboratoriais com os participantes do estudo, posteriormente.

39. Nesse sentido, não há de prosperar a alegação de que realizou a alteração no protocolo a fim de “proteger a segurança” do participante, evitar apreensão do sujeito de pesquisa ou precaver-se de sua ausência em avaliações posteriores nos tempos definidos pelo protocolo, já que o projeto de pesquisa foi devidamente avaliado e aprovado pelo CEP, não se identificando nos autos qualquer emenda ao projeto original.

40. As alterações no protocolo original sem aprovação do Comitê de Ética não possuem amparo legal, visto que é condição essencial para a condução de um estudo de pesquisa e fundamental para uma correta avaliação e, portanto, o desvio no protocolo e/ou ausência de resultado compromete a fidedignidade do estudo.

41. Desta forma, considerando que a ausência do exame eletrocardiograma (ECG) pós-estudo conforme previsto no estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência LMT_100T_0832_19, conclui-se pelo descumprimento do item 6 do Anexo I da Resolução - RDC nº 41/2000, não sendo possível a reversão da decisão proferida.

42. Portanto, conclui-se que as alegações da recorrente não foram suficientes para reversão do indeferimento do pedido de registro do medicamento LAMOTRIGINA, mantendo-se as decisões anteriormente proferidas.

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

43. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso, mantendo-se o indeferimento da petição de registro.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 11/12/2023, às 11:07, 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 **2717839** e o código CRC **2955F381**.

Referência: Processo nº
25351.900037/2023-85

SEI nº 2717839