



**ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
**VOTO Nº 24/2023/SEI/DIRE4/ANVISA**  
**ROP 01/2023**  
**ITEM 3.4.1.2**

**Diretor Relator:** Rômison Rodrigues Mota  
**Recorrente:** Blau Farmacêutica Ltda.  
**CNPJ:** 58.430.828/0001-60  
**Processo:** 25351.209378/2006-11  
**Expedientes:** 3235124/21-7, 3235196/21-8 e 3235290/21-4  
**Área:** CRES1/GGREC

Analisa recursos administrativos em 2ª instância relacionados ao indeferimento das petições de Alteração Moderada de Excipiente do Produto Terminado, Inclusão de Nova Concentração e Inclusão de Via de Administração do Produto Biológico Hepamax-S (heparina sódica suína). CONHECER E NEGAR PROVIMENTO.

## 1. Relatório

Trata-se de recursos administrativos interpostos pela empresa Blau Farmacêutica Ltda. em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC, que negou provimento aos recursos que solicitavam a reconsideração do indeferimento das petições de Alteração Moderada de Excipiente do Produto Terminado, Inclusão de Nova Concentração e Inclusão de Via de Administração do Produto Biológico Hepamax-S (heparina sódica suína).

De forma resumida, apresenta-se a cronologia dos fatos.

Em 14/7/2014, a empresa recorrente protocolou as petições de Alteração Moderada de Excipiente do Produto Terminado e Inclusão de Nova Concentração, sob os expedientes nº 0564275/14-2 e 0564298/14-1, respectivamente.

Em 18/5/2016, a área técnica encaminhou as notificações de exigência nº 0564275/14-2 e 1770175/16-9, as quais foram cumpridas em 15/09/2016.

Em 9/9/2016, a empresa Blau Farmacêutica Ltda. protocolou a petição de Inclusão de Via de Administração, sob o expediente no 2277996/16-5.

Em 16/01/2017, as petições foram indeferidas, sob a justificativa que o estudo apresentado não foi capaz de demonstrar a eficácia e a segurança do produto testado, conforme consta do Ofício de Indeferimento nº 0006535178:

Especificamente sobre o pleito em tela, informamos que, como a heterogeneidade das heparinas é muito grande, a relação entre a sua estrutura e o seu efeito ainda não é totalmente conhecida e, dessa forma, a atividade dos marcadores farmacodinâmicos anti-FXa e anti-FIIa não reflete a eficácia do produto. Assim, estudos clínicos são necessários para comprovar a segurança e eficácia do produto.

A empresa não atendeu ao disposto no item III do Artigo 93 e no item I do Artigo 103 da RDC 49/2011.

Não foram apresentados dados clínicos que comprovem a segurança e eficácia do produto Hepamax-S após as alterações (nova formulação, nova via de administração e nova concentração). A posologia proposta pela empresa também não foi comprovada, visto que não foi apresentado nenhum dado clínico comprovando a segurança e eficácia da mesma. Os resultados do estudo de fase I, isoladamente, não suportam a segurança e eficácia do produto para os novos usos pretendidos.

Também foram discurridas falhas observadas no estudo clínico HEPSBCCV0109-Blau.

Além disso, a empresa não apresentou o Relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia. Na ausência desta demonstração, torna-se inviável a avaliação técnica do pleito, principalmente quanto à extensão dos dados clínicos requeridos para suportar a alteração. Portanto, em desacordo com o item II do Artigo 29 da RDC 49/2011.

Em 26/01/2017, a empresa peticionou os recursos administrativos contra a decisão de 1ª instância, apresentando esclarecimentos, documentos e justificativas para refutar as constatações da área técnica que ensejaram o indeferimento das petições do produto Hepamax-S (heparina sódica suína).

Em sua análise, a GGREC avaliou cada item de indeferimento, concluindo que não haveria possibilidade de reversão da decisão, pois os dados apresentados não foram suficientes para subsidiar as alterações de pós-registro requeridas, mantendo-se a posição da primeira instância.

A decisão foi comunicada à empresa, por meio de Ofícios acessados em 19/07/2021, ao qual foram anexados os Votos nº 141, 142 e 143/2021/CRES1/GGREC. Diante da decisão da GGREC, a empresa interpôs, em 17/08/2021, os recursos administrativos à Diretoria Colegiada.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme Despacho nº 151/2022-GGREC/GADIP/ANVISA.

Os recursos foram sorteados para relatoria da Quarta Diretoria em 18/07/2022.

Em síntese, é o relatório.

## 2. **Análise**

### 2.1. **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 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 das decisões em 19/7/2021, por meio dos ofícios nº 2807401217, 2770853215 e 2807403213, protocolando os recursos expedientes nº 3235124/21-7, 3235196/21-8 e 3235290/21-4, em 17/8/2021, 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 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 pelo qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

### 2.2. **Das alegações da Recorrente**

Nos recursos em 2ª instância, a empresa descreveu o histórico do registro do produto Hepamax-S registrado como medicamento biológico desde 2008, conforme regulamentação específica estabelecida pela RDC nº 80/2002.

A recorrente informou que o medicamento está no mercado há mais de 13 (treze) anos, período no qual foi comercializada uma quantidade superior a 20 milhões de unidades, sem intercorrências negativas, o que significaria uma relação risco-benefício favorável.

Relatou que busca a inclusão de nova apresentação ao registro vigente, na forma de solução injetável pronta para uso, contendo 5.000 UI de heparina sódica em ampola contendo 0,25 mL.

Argumentou, ainda, que a heparina sódica suína, substância ativa do produto Hepamax-S, é um ingrediente largamente conhecido e estudado, de ação potente e importante no atual momento de pandemia, possuindo um perfil de segurança conhecido e bem estabelecido, o qual pode ser controlado com um processo de fabricação eficiente, com o devido controle de qualidade, em cumprimento aos padrões estabelecidos.

Entende que a apresentação pleiteada (5.000 UI/0,25 mL) não representa uso ou concentração inéditos para a heparina, pois a posologia de Hepamax-S sempre deve ser ajustada às circunstâncias especiais de cada caso (tipo e evolução da patologia, peso corpóreo e idade do paciente, efeitos secundários etc.). Esclarece que a condição atualmente aprovada já permite a entrega de uma dose de 5.000 UI de heparina sódica suína por 1 mL do medicamento.

De acordo com a empresa, o profissional responsável pela prescrição deve avaliar a quantidade de medicamento necessária para o paciente, podendo utilizar o conteúdo total ou parcial do frasco-ampola/ampola de 5 mL ou frasco-ampola de 10 mL. Dessa forma, a apresentação proposta estaria dentro da faixa posológica aprovada (dose de 5.000 UI), e atenderia a necessidade nas situações em que o paciente precisasse de uma dose única de 5.000 UI, dispensando a utilização de apresentações multidose.

A recorrente argumenta que, uma vez que a legislação vigente à época (RDC nº 49/2011) não contemplava este tipo de alteração, o melhor enquadramento seria como nova concentração, baseando-se na quantidade do princípio ativo.

Alega que, de acordo com a atual regulamentação para pós-registro de produtos biológicos, este assunto poderia ser, inclusive, enquadrado como alteração menor, respeitadas as condições da Instrução Normativa nº 65, de 2020:

Alteração no volume de envase (mesma concentração, volume diferente)

36b. Alteração no volume de envase (mesma concentração, volume diferente)

Condições para enquadramento como alteração menor

1. Nenhuma alteração no processo de fabricação para acomodar o novo volume de preenchimento é classificada como maior.
2. Não há alteração na dose.
3. A alteração envolve a diminuição do volume de preenchimento, mantendo o limite inferior do volume extraível.

Em relação à ausência de relatório de comparabilidade entre a formulação do Hepamax-S na via endovenosa/EV registrada e o Hepamax na via subcutânea/SC pleiteada, a empresa destacou que as apresentações multidoses aprovadas requerem o uso de conservante em sua formulação (álcool benzílico) e que, diante da possível necessidade de maior volume de administração, utiliza excipiente para ajuste de osmolalidade (cloreto de sódio). Aduz que, para a apresentação pleiteada, destinada a administração em dose única, não seria necessário adicionar conservante, pois a solução é estéril para dose única. Também não se faz necessário adicionar um agente de osmolalidade, pois o volume de líquido administrado (0,25 mL) não iria alterar o volume de fluidos presentes na circulação sanguínea do paciente.

Assim, justifica que os excipientes que não estão presentes na nova formulação não têm a função de estabilizante ou adjuvante, tampouco alteram a farmacocinética do medicamento no organismo. E que, embora à época tenha sido conservadora ao classificar esta alteração como moderada, esta poderia ser enquadrada como "alteração menor de excipiente", dispensando inclusive o relatório de comparabilidade entre as formulações, conforme os art. 26 e 27 da RDC nº 49/2011:

Art. 26. As alterações de excipiente que não interfiram na qualidade, eficácia ou segurança do produto terminado enquadram-se nas alterações de nível 1.

Parágrafo único. O excipiente incluído, excluído ou substituído não pode ter função de estabilizante ou adjuvante do(s) princípio(s) ativo(s).

Art. 27. O requerimento de alteração menor para inclusão, exclusão, substituição ou alteração da quantidade de excipiente do produto terminado deverá ser instruído com os seguintes documentos: (NR)

I - relatório contendo as seguintes informações sobre o novo excipiente, no caso de inclusão ou substituição:

- a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) especificações do excipiente;
- c) descrição de possíveis interações químicas do excipiente com o princípio ativo; e
- d) análise de risco baseada na função dos constituintes alterados, sua interação com a embalagem primária e o impacto de sua modificação na qualidade do produto terminado.

II - relatório do estudo de estabilidade do produto reconstituído, conforme legislação vigente; e

III - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente.

Em relação a qualidade e conformação estrutural da substância ativa, justifica que a heparina sódica suína se encontra inscrita na Farmacopeia Brasileira e farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, como a Farmacopeia Americana (USP), e que, dentre os atributos de maior relevância para a atividade farmacológica da substância, estaria a atividade/potência do antifator IIa como um dos testes de controle de qualidade no produto terminado.

Quanto à segurança, destaca os ensaios de impurezas nucleotídicas realizados na substância ativa, imprescindíveis para a manutenção da qualidade do medicamento final. A empresa cita ainda um estudo clínico que conclui que formulações subcutâneas tem a mesma efetividade no controle de embolias venosas, mas que apresentam maior aceitação e comodidade para os pacientes, e descreve, ainda, a substância ativa e sua ação farmacológica.

Argumenta que por ser mais conservadora à época das petições das alterações pós-registro, a empresa apresentou o estudo de comparabilidade entre a nova apresentação do Hepamax-S (5000 UI/0,25 mL) e o medicamento comparador da APP Pharmaceuticals.

A recorrente afirma que, para complementar as informações, protocolou, após a reunião com a CRES1/GGREC em 22/06/2021, os dados históricos de estabilidade das formulações de Hepamax-S 5000 UI/1 mL (condição aprovada) e Hepamax-S 5000 UI/0,25 mL (condição a ser incluída), demonstrando que a exclusão dos excipientes álcool benzílico e cloreto de sódio da apresentação proposta não afetou os atributos de qualidade do medicamento.

No que se refere à ausência de dados clínicos de estudo de Fase III/falhas no estudo HEPBCCV0109-Blau, a recorrente contesta o mérito proferido, e apresenta pesquisa sobre o registro da heparina sódica, ressaltando o entendimento de outras autoridades regulatórias sobre o tema.

De acordo com a empresa, no FDA estão registradas diversas versões “genéricas” de heparina, tanto pela via intravenosa quanto pela via subcutânea, nas formulações com e sem o conservante álcool benzílico, aprovadas por meio de uma via abreviada de registro. Relata que, em consulta à base de dados de cada um dos registros, foi possível verificar que, mesmo para a Aplicação de um Novo Medicamento, do inglês *New Drug Application* (NDA) nº 201370, referente ao produto Heparin Sodium, Pfizer, não foram conduzidos estudos clínicos de eficácia e segurança.

Afirma que a revisão médica / clínica do referido registro foi baseada em estudos farmacodinâmicos, semelhante ao estudo realizado pela Blau, e a agência não requereu ensaios adicionais, dado o extenso conhecimento médico adquirido ao longo dos vários anos de uso da heparina.

A requerente relata que produtos contendo heparina como substância ativa podem ser registrados por uma via abreviada perante outras agências, sem a apresentação de ensaios clínicos específicos do produto objeto do registro. Isso se justificaria dado o amplo histórico de uso na prática

clínica, com perfil de segurança e eficácia bem estabelecidos. Apresentou artigos e exemplos de produtos registrados que podem ser administrados tanto pela via intravenosa, quanto pela via subcutânea.

Entende que os ensaios clínicos com essa nova formulação, como é de entendimento da área técnica, não se justificaria, uma vez que não traria novas informações relevantes para os participantes da pesquisa ou mesmo para a sociedade, dado o extenso conhecimento médico existente para este produto em seu uso na prática clínica ao longo dos vários anos. A empresa cita, ainda, a RDC nº 466, de 2012, a qual estabelece que as pesquisas envolvendo seres humanos devem atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes.

Assim, mesmo compreendendo que os produtos contendo heparina como substância ativa podem ser registrados por uma via abreviada, informou que possui o estudo farmacodinâmico realizado em voluntários sadios, para a apresentação de 0,25mL, comparativamente ao produto Heparin Sodium (Fresenius), trazendo dados favoráveis dos marcadores de atividade coagulante (Anti-Xa a Anti-IIa) específicos para a apresentação que se pretende registrar.

De acordo com a recorrente, nesse estudo, avaliou-se o perfil farmacodinâmico do seu medicamento Heparina Sódica de origem suína, em comparação ao produto fabricado pela empresa APP Pharmaceuticals LLC, após administração subcutânea única, através da dosagem da atividade dos marcadores Anti-FXa e Anti-FIIa.

Afirma que os resultados obtidos demonstraram que os medicamentos apresentariam um perfil farmacodinâmico equivalente, pois seriam estatisticamente equivalentes, considerando-se uma margem clássica de bioequivalência (80-125%), pois todos os parâmetros se mostrariam dentro desse intervalo. Quanto à segurança dos medicamentos, não haveria diferença estatisticamente significativa para a incidência dos eventos adversos observados entre os grupos.

Informou, ainda, que o produto Hepamax-S já registrado e a apresentação que se pretende registrar possuem a mesma substância, obtida da mesma origem (mucosa intestinal suína), e o mesmo fabricante.

Diante do explanado, entende ser desnecessária e até mesmo desaconselhável a realização de estudo clínico para fundamentar o pleito regulatório ora em debate.

Com relação à questão da imunogenicidade/reatogenicidade, que pode desencadear a trombocitopenia induzida por heparina, a recorrente esclarece que não há relato de que tal evento esteja ligado a uma marca específica de heparina ou impureza do produto, sendo algo intrínseco à heparina e que ocorre em uma frequência baixa, sendo mais relatado em indivíduos que já tiveram pré-exposição à heparina.

Desse modo, argumenta que o uso do produto é feito de forma controlada, em ambiente hospitalar, devendo ser continuamente monitorado conforme PPAM Anvisa, 2020, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=PARINEX>, e que a experiência pós-comercialização pela empresa, em quase 13 (treze) anos, não aponta para uma ocorrência desse evento.

A empresa apresenta ainda um racional sobre o potencial desabastecimento e alteração da dinâmica do mercado, que seria decorrente do aumento pela demanda de heparinas e enoxaparinas no país devido à pandemia de Covid-19.

Por fim, considerando todos os argumentos e informações técnicas apresentadas, requer que os recursos sejam acolhidos, reconsiderando o indeferimento das petições pós-registros do medicamento Hepamax-S.

### 2.3. Do juízo quanto ao mérito

A fim de facilitar a compreensão da análise quanto ao mérito, dividirei a argumentação por cada tópico da alegação da empresa.

#### **a) A apresentação pleiteada (5.000 UI/0,25 mL) não representa uso ou concentração inéditos para a heparina.**

Da leitura do art. 92 da RDC nº 49/2011, vigente à época do indeferimento das referidas petições, depreende-se que não há uma delimitação da inclusão de nova concentração apenas quando se

tratar de uma concentração inédita no país para uma determinada molécula. Portanto, infere-se que a petição da “inclusão de nova concentração” deveria ocorrer por produto biológico terminado, desde que mantidas a forma farmacêutica e a indicação terapêutica. Tampouco, há qualquer tipo de isenção do peticionamento da inclusão de nova concentração, quando o seu uso já estiver abarcado dentro do regime posológico aprovado.

Importante frisar que não há dúvida que a nova apresentação pleiteada pela empresa se refere a uma nova concentração. A apresentação subcutânea possui a concentração de 5.000 UI/0,25 mL (20.000 UI/ml), diferente daquela previamente registrada (5.000 UI/mL) para a apresentação endovenosa. A expressão da concentração denota a relação de massa ou quantidade de soluto por unidade de volume de solução. Ou seja, a nova apresentação possui uma concentração quatro vezes maior que a anterior.

Assim, tal alegação não procede.

Reforço, ainda, o disposto no inciso III, art. 93 da RDC nº 49/2011, que exige a apresentação de relatório de estudos clínicos quando da inclusão de uma nova concentração.

**b) Na atual regulamentação para pós-registro de produtos biológicos, este assunto (inclusão de nova concentração) poderia ser, inclusive, enquadrado como alteração menor, respeitadas as condições da Instrução Normativa nº 65, de 2020.**

Primeiramente, importa destacar que não seria possível aplicar uma disposição que não estava vigente no momento do indeferimento da petição.

Ainda assim, caso fosse possível, a recorrente deixou de observar que a previsão contida no assunto “36b. Alteração no volume de envase (mesma concentração, volume diferente)” possui uma condicionante referente à manutenção da mesma concentração. Assim, como a nova apresentação constitui uma concentração diferente daquela registrada, tal assunto não seria o adequado para essa situação.

Futuramente, a empresa poderá consultar a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) para obter informações sobre a alteração pós-registro correta para o caso.

**c) Ausência de relatório de comparabilidade, entre a formulação do Hepamax-S na via endovenosa/EV registrada e o Hepamax-S na via subcutânea/SC pleiteada, descumprimento do inciso II, art. 29, da RDC nº 49/2011.**

Inicialmente, destaco o disposto no inciso II, art. 29, da RDC nº 49/2011, que estabelece a necessidade de apresentação do relatório do estudo de comparabilidade para suportar uma alteração moderada de excipiente:

Art. 29. O requerimento de alteração moderada para inclusão, exclusão, substituição ou alteração da quantidade de excipiente do produto terminado deverá ser instruído com os seguintes documentos:

II - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia;

Além disso, independentemente da discussão sobre a função dos componentes excluídos na formulação, a classificação do nível de uma alteração pós-registro é realizada pela empresa, normalmente por meio de análise de risco que considera uma série de fatores, tais como o conhecimento sobre o produto e processo de fabricação, a possível implicação na alteração do perfil de qualidade, eficácia e segurança, entre outros aspectos.

Portanto, se no momento da submissão a empresa avaliou que o nível mais adequado era uma alteração moderada, não é oportuno nem viável uma rediscussão sobre um possível enquadramento como “alteração menor” em sede de recurso em segunda instância, após a decisão da área, considerando o assunto peticionado.

Ademais, se no momento da submissão havia dúvidas quanto a esse ponto, a empresa poderia ter solicitado auxílio da própria GPBIO sobre o entendimento do melhor enquadramento e das provas necessárias para subsidiar o pleito.

Além disso, é possível perceber que a empresa tinha ciência da necessidade de apresentação do relatório do estudo de comparabilidade, uma vez que ele foi apresentado no expediente nº 0564275/14-2, assunto 10389 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração moderada de excipiente do produto terminado. No entanto, o estudo foi realizado entre a apresentação endovenosa do Hepamax-S e uma heparina sódica USP da APP Pharmaceuticals, quando, na verdade, deveria ser apresentada a comparabilidade entre a apresentação já registrada (endovenosa) e aquela que se pretendia registrar (subcutânea). O estudo apresentado pela empresa não é capaz de demonstrar as possíveis diferenças dos atributos críticos de qualidade entre a formulação endovenosa e a subcutânea. Portanto, por esse motivo, o estudo de comparabilidade foi considerado inadequado para subsidiar a alteração proposta.

**d) Ausência de dados clínicos de estudo de Fase III/falhas no estudo HEPSBCCV0109-Blau, descumprimento do inciso III, art. 93 e inciso I, art. 103 da RDC nº 49/2011.**

Em que pese as alegações da empresa, é importante ressaltar o disposto no inciso III, art. 93 e no inciso I, art. 103 da RDC nº 49/2011, que exigem a apresentação de relatório de estudos clínicos quando da inclusão de uma nova concentração e de uma via de administração, respectivamente.

Portanto, há um fundamento legal que subsidia a exigência da apresentação de um estudo clínico fase III, com o intuito de suportar a aprovação das referidas petições pós-registro.

Verifica-se que o estudo HEPSBCCV0109-Blau não foi desenhado para avaliar o impacto das alterações propostas no perfil de eficácia e segurança da apresentação subcutânea do Hepamax-S.

Conforme consta no Relatório Final do respectivo estudo, versão 02, de 03/11/2011, seu principal objetivo foi verificar, por meio de um estudo aleatório, cego, paralelo e comparativo, a eficácia da heparina sódica de origem suína em pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares e que necessitem do auxílio de circulação extracorpórea, além de avaliar a segurança da heparina em relação ao tipo, incidência e frequência de eventos adversos.

No entanto, o grupo comparador recebeu heparina sódica de origem suína da empresa APP Pharmaceuticals, pela via de administração endovenosa, enquanto o grupo teste foi administrado com o produto Hepamax-S 5.000 UI/mL, apresentação endovenosa.

Ou seja, esse estudo não avaliou o perfil de eficácia e segurança da apresentação do Hepamax-S 20.000 UI/mL, administrado pela via subcutânea, objeto das alterações pós-registro.

A empresa cita também que perante a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Reguladora de Medicamentos do Reino Unido (MHRA), as formas de avaliação e aprovação de produtos à base de heparina sódica diferem da prática aplicada pela Anvisa, não sendo necessária, em muitos casos, a realização de estudos clínicos, considerando o extenso conhecimento médico adquirido ao longo dos vários anos de uso da heparina.

Se a empresa entende que o padrão regulatório adotado pela Anvisa para a regularização de determinado produto destoa de um padrão internacionalmente reconhecido, principalmente daquele seguido por Agências Reguladoras membros do ICH, poderá a recorrente buscar um diálogo com a área técnica responsável para entender o racional aplicado pela Agência. No entanto, não é possível questionar nesse momento a forma de avaliação estatuída na RDC nº 49/2011, que subsidiou a análise à época do indeferimento.

Inclusive, a própria RDC nº 49/2011 já passou por um processo de revisão recente, que culminou na publicação da RDC nº 413/2020 e da IN nº 65/2020. Apenas a título de informação, atualmente permanecem necessárias provas clínicas e/ou não clínicas para a aprovação de petições de inclusão ou substituição de via de administração.

Ainda, a recorrente se refere ao estudo HEPBLA0312SC-I, um estudo fase I de avaliação farmacodinâmica realizada em voluntários sadios, para Hepamax-S na apresentação de 0,25mL (subcutânea), comparativamente ao produto Heparin Sodium da APP (Fresenius), trazendo dados favoráveis dos marcadores de atividade coagulante (Anti-Xa a Anti-IIa) específicos para o referido produto na apresentação que se pretende registrar.

Novamente, o estudo não foi capaz de avaliar de forma comparativa a condição registrada versus a condição proposta para o Hepamax-S, quanto à sua eficácia. Adicionalmente, pela descrição dos

objetivos primário e secundário do estudo HEPBLA0312SC-I, contida no Relatório Final, versão 1, de 17/06/2014, infere-se que não houve comparação dos parâmetros farmacocinéticos entre as diferentes vias de administração.

Por fim, considerando que já me manifestei expressamente sobre as principais alegações da recorrente apresentadas nessa instância recursal, quanto às motivações do indeferimento na decisão de 1ª instância, me abstenho de discorrer sobre as argumentações apreciadas na decisão de 2ª instância em relação à imunogenicidade e a importância do insumo heparina sódica suína para o combate da Covid-19. A uma porque não concordo, tecnicamente, que sejam imprescindíveis para reversão da decisão de indeferimento das petições pós-registro aqui tratadas; e a duas porque os motivos de indeferimento iniciais, fundamentos de decidir da GGMed, são relevantes e robustos, por si só, para sustentarem o indeferimento das petições em referência.

Assim, considero que as alegações apresentadas pela recorrente não são capazes de reverter a decisão exarada nas instâncias anteriores.

### 3. Voto

Considerando o exposto, voto por **CONHECER E NEGAR PROVIMENTO** aos recursos de expedientes nº 3235124/21-7, 3235196/21-8 e 3235290/21-4.

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada.

**Rômison Rodrigues Mota**

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 15/02/2023, às 16:02, 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](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 **2256145** e o código CRC **0BA3B994**.