

VOTO Nº 16/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Nº do processo:25351.001016/2019-07

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 2417751/22-4

Recorrente: CASULA & VASCONCELOS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E COMÉRCIO LTDA.

CNPJ:05.155.425/0001-93

REGISTRO. MEDICAMENTO GENÉRICO.
NÃO CUMPRIMENTO DE EXIGÊNCIA NO
PRAZO LEGAL.

O não cumprimento satisfatório de exigência técnica leva ao indeferimento do pedido, conforme o art. 7º da RDC nº 205/2004da RDC nº 204/2005.

CONHECER DO RECURSO e NEGAR-LHE PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed/DIRE2/ANVISA

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. DO RELATÓRIO

Trata-se de recurso interposto sob o expediente nº 2417751/22-4 pela empresa CASULA & VASCONCELOS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E COMÉRCIO LTDA. em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos -GGREC na 7ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 16/3/2022, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº2739478/21-6 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 28/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em uma breve síntese, quando da análise da petição de registro do medicamento genérico CALCITRIOL foram emitidas duas notificações de exigência: nº 1128747/20-1, em 14/4/2020, e nº 1394374/20-0, em 5/5/2020, para as quais a recorrente protocolou os respectivos cumprimentos, sob os expedientes nº 4536162/20-2, em 2/12/2020, e nº 1517725/21-6, em 20/4/2021.

A recorrente solicitou 3(três) pedidos de arquivamento temporário do processo, sob os expedientes nº 2024992/20-6, nº 2024838/20-5 e nº 4450032/20-7.

Em 14/6/2021, foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 109 a Resolução Específica (RE) nº 2.298, de 10/6/2021, por meio da qual a petição de registro do medicamento genérico CALCITRIOL foi indeferida.

Em 14/6/2021, a área técnica enviou o ofício eletrônico nº 2211822215, contendo os motivos de indeferimento, sendo a confirmação acessada no mesmo dia.

Em 14/7/2021, a recorrente interpôs recurso administrativo contra essa decisão

de indeferimento por meio do expediente nº 2739478/21-6.

A recorrente protocolou 02 (dois) aditamentos ao recurso, sob os expedientes nº 2944703/21-8, em 28/7/2021, e nº 3748806/21-6, em 22/9/2021; e 01 (um) aditamento ao processo: 3748597/21-1, em 22/9/2021.

A área técnica emitiu, em 19/10/2021, Despacho de Não Retratação nº 40/2021 GQMED/GGMED, mantendo a decisão do indeferimento.

Conforme relatado inicialmente, em 16/3/2022, na 7ª SJO foi decidido no voto nº 28/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, negar provimento ao recurso com a publicação do Aresto nº 1.493 no DOU nº 52, por meio do qual foi dada publicidade à essa decisão denegatória.

A Coordenação Processante (CPROC/GGREC) enviou para recorrente em 18/3/2022, o ofício eletrônico nº 1188508224, contendo os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso, o qual foi acessado no dia 21/3/2022.

Em 14/4/2022, a recorrente interpôs, sob o expediente nº 2417751/22-4, recurso administrativo contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo interposto em 1ª instância.

É o relato. Passo à análise.

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 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 tomou conhecimento da decisão em 21/3/2022, por meio do Ofício nº 1188508224-CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA, e que protocolou o presente recurso em 14/4/2022, conclui-se que o recurso em tela 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.

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Em seu recurso de segunda instância, a recorrente teceu comentários sobre o cabimento, a tempestividade e efeito suspensivo do recurso administrativo interposto.

A recorrente ressaltou a ausência de calcitriol na forma de apresentação solução injetável de 1 mcg/mL no mercado nacional, uma vez que o único fabricante e distribuidor desse princípio ativo solicitou descontinuação definitiva de fabricação ou importação em 2019.

Afirmou que entre agosto de 2012 e julho de 2013, o valor gasto com a aquisição de calcitriol 1 mcg/mL solução injetável no SUS, representa 56,73% do gasto total com esse princípio ativo, sendo que o volume desta apresentação equivale a 6,46% da quantidade disponibilizada pelo SUS durante esse período.

Afirmou também que seu alto custo o torna o quarto medicamento de maior impacto financeiro em relação ao orçamento total empregado pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) na aquisição dos medicamentos do grupo 2 do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ministério da Saúde, 2015).

Destacou que a demanda por esse produto não está sendo suprida, sendo relevante a presença de um fornecedor no mercado.

Relatou que a configuração do calcitriol, enquanto insumo de alto custo, têm levado órgãos públicos a estimular a entrada de novos players no mercado e a produção nacional do medicamento.

Informou que o calcitriol injetável é a única combinação de molécula e forma de aplicação de derivados da Vitamina D que pode ser universalmente utilizada por qualquer paciente.

Quanto ao mérito, a recorrente apresentou sua argumentação em conformidade com os itens de indeferimento constantes no ofício nº 2211822215.

A recorrente fez ponderações sobre o Voto nº 28/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, ressaltou que o registro inicial do produto foi na categoria de medicamento específico, e que nessa categoria não ocorre exigência de apresentação de rota de síntese. Esclareceu que a construção da documentação se deu após a nova categorização do produto para medicamento genérico, não cabendo a alegação de que toda a documentação já deveria estar nos arquivos da empresa para pronta apresentação.

Esclareceu ainda que atrasou a conclusão de provas importantes para o processo, por isso apresentou os dados em análise recursal de primeira instância devido à complexidade e dificuldade no momento da análise, agravado pela pandemia relacionada ao SARS-CoV-2.

Nesse contexto, requer que sejam considerados os argumentos apresentados em fase recursal, e caso não haja retratação por parte da GGREC, que seja encaminhado à Diretoria Colegiada para provimento do recurso.

4. ANÁLISE

Em análise aos autos, verificou-se que os argumentos aduzidos pela recorrente no recurso administrativo ora analisado são, em quase sua totalidade, os mesmos apresentados quando da interposição do recurso administrativo em 1ª instância.

Em 2/1/2019, a recorrente protocolou pedido de concessão de registro do medicamento CALCITRIOL, sob código de assunto 1577 – Específico – Registro de Medicamento, expediente nº 0002210/19-1.

Em 27/5/2019, por meio do ofício nº 0469298195, a Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP) informou à recorrente que como o medicamento CALCIJEX® (calcitriol) solução injetável foi reenquadrado para a categoria de Medicamento Novo e incluído na Lista de Medicamentos de Referência, o enquadramento do produto, objeto da solicitação de registro, como

medicamento específico estava equivocado e orientou à empresa a desistir do processo e fazer nova solicitação de registro na categoria de medicamento genérico ou similar.

Todavia, em reunião realizada em 13/6/2019 entre representantes da empresa e da área de registro, a GMESP/GGMED solicitou a desconsideração do supracitado ofício, a fim de aplicar o acordo firmado em reunião ocorrida anteriormente (9/8/2018), na qual foi decidido que caso o medicamento de referência não fosse estabelecido até outubro/2018, a empresa poderia submeter o processo na categoria de medicamento específico, porém, se definido o medicamento de referência entre a submissão e o início da análise, seria emitida exigência técnica para adequação do medicamento como genérico/similar, exceto se existissem outros motivos para o indeferimento (ata de reunião, SEI 0639339).

Nesse sentido, por meio do Memorando nº 129/2019/SEI/GMESP/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 0639314) foi solicitada a troca de assunto da petição: de 1577 - ESPECÍFICO - Registro de Medicamento para 155 - GENERICO - Registro de Medicamento.

Apesar da alteração do assunto para a categoria de medicamento genérico, o processo continuava instruído com a documentação referente à categoria de medicamento específico, portanto, foi solicitado, por meio da Exigência nº 1128747/20-1 de 20/04/2020, que fosse encaminhada a documentação completa prevista para registro de medicamento genérico ou similar constante na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017.

Em paralelo, ocorreu a avaliação da petição de assunto 11302 - Aditamento - análise de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), de expediente nº 1115803/20-4, de 13/04/2020. A análise desta petição gerou a notificação de exigência nº 1394374/20-0, de 08/05/2020, recebida pela empresa em 13/05/2020 (prazo para cumprimento: 10/09/2020).

No entanto, em razão da situação emergencial, a recorrente requereu arquivamento temporário por 120 dias, em 2 momentos distintos (25/6/2020 e 16/12/2020), com base na RDC nº 355/2020, a qual dispunha sobre a suspensão dos prazos processuais afetos aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-Cov-2. Assim, o prazo final concedido para cumprimento da exigência foi 13/8/2021.

Em 20/04/2021, foi protocolado cumprimento de exigência sob expediente nº 1517725/21-6, por meio do qual, não foram integralmente atendidos os itens solicitados em exigência, culminando com o indeferimento do pleito.

Em favor da economia processual, quando da emissão do Parecer nº 110/2021 - COIFA/GQMED/GGMED pela COIFA, sugerindo o indeferimento do pleito, não foi realizada a avaliação de qualidade pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) e avaliação de bula e rotulagem pela Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES).

Tendo em vista a data de cumprimento de exigência, 20/04/2021, não merece prosperar a alegação de que os dados foram apresentados em fase recursal devido à dificuldade agravada pela pandemia, posto que, ao considerar a data da ciência do novo enquadramento do produto, 13/6/2019, e a data de cumprimento da 2ª notificação de exigência, 20/4/2021, percebe-se que a recorrente teve quase 2 (dois) anos para adequar os estudos e demais informações à categoria de medicamento genérico. Dessa forma, fica demonstrada a atuação diligente e atenta desta Agência a eventuais dificuldades para obtenção de informações por parte das empresas diante dos efeitos da pandemia ocasionada pelo SARS-Cov-2.

Mesmo se as documentações apresentadas em sede de recurso fossem suficientes para a reversão integral dos itens de indeferimento, a RDC 266/2019 dispõe que apenas admite a juntada de provas documentais, em fase recursal, quando se referirem a fato superveniente, o que não corresponde ao caso em questão. Além disso, nos Pareceres Cons. N^o 105/2013/PFANVISA/PGF/AGU/00039/2017/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU e 35/2018/CCONS/PFANVISA /PGF/AGU, emitidos pela Procuradoria Federal junto à ANVISA, está pacificado o entendimento que somente deve ser admitida em fase recursal a juntada de documentos que não eram imprescindíveis ao pedido inicial, mas que veiculariam informações adicionais ou esclarecimentos acerca da documentação apresentada.

Destaco que, conforme caput do art. 24 da RDC 200/2017, a documentação técnica da qualidade deve ser apresentada no ato do protocolo do pedido de registro de um medicamento. Para o caso específico, considerando o reenquadramento do produto, deveria ter sido apresentada quando da ciência do novo enquadramento, ou seja, em 13/6/2019.

No tocante à alegação de que o calcitriol injetável é a única combinação de molécula e forma de aplicação de derivados da Vitamina D, que pode ser universalmente utilizada, cumpre destacar que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC), aprovado pela Portaria SAES/SCTIE/MS n^o 15, de 04 de agosto de 2022, preconiza o uso de seis fármacos no tratamento da doença:

- Calcitriol: cápsula de 0,25 mcg.
- Carbonato de cálcio: comprimido de 1.250 mg (500 mg de cálcio elementar).
- Cinacalcete: comprimido revestido de 30 mg e 60 mg.
- Cloridrato de sevelâmer: comprimido revestido de 800 mg.
- Desferroxamina: frasco-ampola contendo 500 mg de pó liofilizado para solução injetável
- Paricalcitol: ampola de 5 mcg/mL contendo 1 mL de solução.

Adicionalmente, o Relatório de Recomendação n^o 576, de novembro de 2020, da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), que trata da exclusão do medicamento calcitriol 1,0 mcg/mL injetável, esclarece que: (a) o PCDT do DMO-DRC não define linhas de tratamento ou diferenças no uso do calcitriol 0,25 mg (cápsula) e do calcitriol 1,0 mcg/mL (solução injetável); (b) existem outros medicamentos preconizados no tratamento; (c) as doses orais ou injetáveis de calcitriol são equivalentes, sendo que cada ampola de calcitriol de 1 mcg equivale a 4 comprimidos de calcitriol 0,25 mcg.

Cumpre ressaltar que no mesmo Relatório de Recomendação, consta que a Abbvie Farmacêutica Ltda informou que sua decisão de descontinuar de forma definitiva a comercialização do medicamento no país foi baseada no fato de que existem opções terapêuticas que atendem às necessidades de todos os perfis de pacientes com indicação para tratamento com Calcijex® (calcitriol)".

Nesse sentido, em 03/03/2023, por meio do OFÍCIO N^o 52/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 2276604), esta Quinta Diretoria fez diligência à Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a fim de obter subsídios para a tomada de decisão.

Em 13/03/2023, por meio do OF/PRES/173/2023 (SEI 2293427), a SBN, em suma, apresentou ponderações sobre a importância do medicamento na forma farmacêutica injetável em situações de má aderência do paciente, visto que sua administração é realizada

na rotina da sessão de diálise. Além disso, citou seu uso em determinadas condições na forma de pulsoterapia intravenosa (até 4 mcg/mL, que equivalente a até 16 cp VO). Todavia, não apresentou evidências que demonstrassem que a descontinuação da comercialização do único produto com registro vigente no país na forma farmacêutica injetável (Calcijex) prejudicou o tratamento dos pacientes com essa condição.

Importante considerar que não foi encontrado nenhum pedido de importação excepcional para o produto calcitriol na sua forma de apresentação enquanto solução injetável de 1 mcg/mL, no período subsequente ao cancelamento, que se deu em 17/01/2022, por solicitação da empresa fabricante, Abbvie Farmacêutica Ltda., do único registro vigente no país na forma farmacêutica injetável.

Diante do cenário exposto, fica clara a existência de outras alternativas farmacológicas para o tratamento do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (DMO-DRC), de modo que a manutenção do indeferimento, objeto do presente recurso, não trará prejuízos aos pacientes.

5. VOTO

Diante do exposto, voto por CONHECER DO RECURSO E NEGAR PROVIMENTO.

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



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 04/05/2023, às 17:03, 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 **2236137** e o código CRC **E04E7BE0**.