

VOTO Nº 69/2024/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.258482/2020-98
Expediente indeferido nº 3622373/20-5
Expediente recurso nº 0889752/23-1
Recorrente: EQUILIBRIO COMÉRCIO DE PRODUTOS
FARMACÊUTICOS LTDA EPP
CNPJ: 05.215.461/0001-03

PRODUTO BIOLÓGICO. REGISTRO
PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO
POR COMPARABILIDADE. ESTUDO
CLÍNICO. DESCUMPRIMENTO DE
PROTOCOLO.

**VOTO POR CONHECER DO
RECURSO E NEGAR-LHE
PROVIMENTO**

Área responsável: Gerência-Geral de Produtos Biológicos,
Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de
Terapias Avançadas (GGBIO)

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. RELATÓRIO

Trata-se de recurso de 2ª instância administrativa, interposto pela empresa Equilibrio Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda EPP, referente ao indeferimento da petição de Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade do produto GENSUBIO N (suspensão injetável, 100 UI/mL de insulina humana) sob o expediente nº 3622373/20-5, processo nº 25351.258482/2020-98, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, na Sessão de Julgamento Ordinária nº 20 realizada no dia 19 de julho de 2023, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 50/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.579, de 19/07/2023, publicado no DOU nº 137, de 20/07/2023.

Em 16/10/2020 foi protocolada a petição de 10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade. Por se tratar de produto desenvolvido pela via da comparabilidade, o dossiê de registro foi analisado conjuntamente pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos - GPBIO da Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO e Coordenação de Equivalência Terapêutica (Ceter) da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED).

Durante a análise do processo, a GPBIO/GGBIO emitiu a Exigência Eletrônica de nº 2823840/21-1 e a CETER/GGMED emitiu as Exigências Eletrônicas de nº 3234352/21-3, 0859206/21-3 e 1092310/22-1.

A petição de registro de produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade foi indeferida e esta decisão publicada no DOU nº 36, de 22/02/2023, por meio da Resolução RE nº 527, de 16/02/2023.

A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 0147514232, enviado em 23/02/2023 e lido pela empresa em 24/02/2023.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 23/03/2023 sob o expediente nº 0294992/23-5.

Em 09/05/2023 foi protocolado o Aditamento de expediente nº 0467154/23-6, relacionado ao presente recurso.

Em 11/07/2023 a Primeira Coordenação de Recursos

Especializada - CRES1 atendeu a empresa por meio da Audiência nº 54299.

Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 20, realizada no dia 19 de julho de 2023, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 50/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.579, de 19/07/2023, publicado no DOU nº 137, de 20/07/2023.

Em 21/07/2023 foi enviado o Ofício Eletrônico nº 0758367232, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa em 24/07/2023.

Em 23/08/2023 a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 0889752/23-1.

Em 21/02/2024 a Terceira Diretoria - DIRE 3 atendeu a empresa em uma reunião por videoconferência.

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 da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento dos motivos da decisão em 24/07/2023, por meio do Ofício nº 0758367232, e que protocolou o presente recurso em 23/08/2023, 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 esaurimento 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 o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Destacam-se as seguintes alegações da empresa:

(...)

3 - O CONTEÚDO DA DECISÃO RECORRIDA

3.1. Introdução

A seguir, a Empresa tratará item por item da Decisão do VOTO Nº 50/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, em que a GGREC se pronunciou em conhecer do recurso e negar-lhe provimento, mantendo a decisão publicada no DOU nº 36, de 22/02/2023, por meio da Resolução RE nº 527, de 16/02/2023 — e explicará por qual razão cada um deles não deveria ser um motivo de indeferimento do pedido de registro.

Antes de entrar na análise detalhada ponto a ponto dos motivos de indeferimento, estamos reapresentando o aditamento que não foi analisado - pois a GGREC considerou que o seu protocolo excedeu o prazo de 30 (trinta) dias previsto para exposição dos fundamentos de um pedido de reexame.

A Recorrente tomou conhecimento inicial do indeferimento por meio do Ofício nº 0147514232, por ela recebido em 23/02/2023, e protocolou o recurso para área técnica em 23/03/2023 sob o expediente nº 0294992/23-5. No entanto, a Recorrente somente obteve acesso aos motivos de indeferimento citados pela CETER, por meio do Parecer Técnico nº 270/2022 - CETER/GGMED, em 31/03/2023. O Aditamento 0467154/23-6 foi protocolado em 09/05/2023 e continha argumentos referentes ao Parecer Técnico da CETER/GGMED e da GPBIO recebido pela empresa.

Foi também diante desse descompasso entre “início do prazo recursal” e “disponibilização dos fundamentos da decisão de indeferimento” que, como se explicou logo acima, a GPBIO fez referência à possibilidade de apresentação de esclarecimentos durante a tramitação do recurso. Foi exatamente o que a Recorrente fez.

Caso houvesse obtido acesso ao parecer técnico no momento correto, a Recorrente teria integrado seus esclarecimentos à sua petição de recurso. Da mesma forma, caso houvesse sido instada à prestação de esclarecimentos com mais antecedência durante a tramitação do recurso, a Recorrente teria se manifestado. Como nenhum pedido formal de esclarecimentos lhe foi apresentado, a Recorrente entendeu que seria melhor agir de maneira proativa e, desde já, submeter as evidências e esclarecimentos adicionais que lhe pareceram necessários depois de examinar o parecer técnico que fundamentou o indeferimento do pedido de registro.

Soma-se a esse contexto a dificuldade com a qual a Recorrente se deparou para obter o agendamento de reuniões com a GPBIO e com a CETER – tendo logrado obter, depois de quatro tentativas, apenas uma rápida reunião de 30 (trinta) minutos (i.) depois que seu pedido já havia recebido uma decisão de indeferimento, e (ii.) antes da disponibilização da íntegra do parecer técnico.

Essas dificuldades fizeram com que a submissão dos esclarecimentos complementares fosse ainda mais necessária. Que essas informações tenham sido submetidas depois do prazo de recurso não resulta de qualquer desídia da Recorrente – pelo contrário, sua submissão espontânea é reflexo de boa-fé.

Ora, se há informações reputadas necessárias pela Agência que já estão disponíveis nos autos, e se a Recorrente foi expressamente informada pela própria Agência de que poderia prestar esclarecimentos durante a tramitação de seu recurso, a Recorrente entende que seria adequado aos princípios da eficiência administrativa e da boa-fé que essas evidências adicionais fossem consideradas antes que uma decisão de mérito sobre seu recurso fosse proferida. É, desde já, o que se requer.

3.2. No mérito

2.4.13 Da cadeia de transporte

(...)

4 - DA BOA-FÉ DA RECORRENTE E DO CONTEXTO EM QUE ESTE RECURSO SERÁ APRECIADO

É preciso ressaltar que, como demonstrado em todos os documentos apresentados pela Recorrente, as empresas Equilíbrio e Bioton, durante todo o processo de registro, sempre se colocaram à disposição dessa D. Agência e sempre tiveram a intenção de atender plenamente a todas as exigências que porventura fossem necessárias para viabilizar o registro. Não por outra razão, as empresas por meses tentaram se reunir com as áreas técnicas da Agência para que pudessem compreender quais requisitos e condições deveriam ser por elas atendidos.

(...)

A Recorrente reitera que, com os meios que estavam à sua disposição e dentro de sua compreensão dos dados que lhe foram apresentados, empreendeu todos os seus esforços para realizar uma análise minuciosa das orientações e recomendações fornecidas pela ANVISA. Ao reexaminar meticulosamente o dossiê de registro e os dados de pesquisa e confrontá-los com a decisão da ANVISA, a Recorrente reconhece que há informações complementares que podem fortalecer o dossiê e oferecer uma visão mais compreensiva do produto da Bioton.

Em especial as informações em relação aos estudos físico-químicos, estudos de comparabilidade complementares e estudos clínicos, ou quaisquer estudos complementares que a Agência está solicitando em suas exigências ou voto de recurso.

É com esse espírito de transparência e responsabilidade que a Recorrente reitera seu firme compromisso de complementar o dossiê de submissão com dados adicionais, a fim de enriquecer a avaliação e a compreensão do produto. Para auxiliá-la no processo de complementação, a Bioton já procedeu à contratação de um especialista externo o Dr. Tim Heise, para realizar a

reanálise dos dados do estudo de CLAMP, ele é vinculado ao Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, uma companhia de pesquisa (Contract Research Organization) que é líder mundial em matéria de diabetes e obesidade. O Dr. Heise é um dos fundadores da Profil e é seu Cientista-Líder. Um resumo de seu CV está disponível no seguinte endereço: <https://info.profil.com/contact-tim-heise>.

Nesse sentido, a Recorrente solicita que a ANVISA (i.) converta este julgamento em diligência; e (ii.) proceda a análise dos documentos e esclarecimentos que já foram juntados pela Recorrente aos autos, inclusive com a realização de uma nova reunião presencial para que não haja dúvida alguma sobre o entendimento da Agência e suas exigências; (iii.) mantenha o processo de registro aberto durante um período adicional de entre 6 (seis) a 9 (nove) meses, dentro do qual a Recorrente procederá à submissão de todos os dados que porventura ainda estiverem pendentes; para que (iv.) apenas então este recurso seja apreciado em seu mérito. Caso V. Exas. entendam apropriado, a Recorrente coloca-se também à disposição para a celebração de um termo de compromisso no qual fiquem pormenorizadamente estabelecidas as obrigações que ela deverá cumprir e os prazos em que essas medidas deverão ser efetuadas – sob pena de imediato arquivamento deste processo administrativo.

Essa extensão do prazo permitirá à equipe da Recorrente providenciar os dados suplementares necessários dentro do mesmo processo de análise, em vez de iniciar um novo procedimento com um conjunto de documentos que já passou pela análise criteriosa desta Agência. Essa abordagem é condizente com os princípios de eficiência administrativa e com o espírito dos artigos 20 e 26 da Lei de Introdução às Normas do Direito Brasileiro.

5 – DOS PEDIDOS

DIANTE DO EXPOSTO, a Recorrente respeitosamente requer o recebimento, o processamento e o conhecimento do presente recurso, para que:

1. Preliminarmente, à luz dos fundamentos expostos na seção 3.1. deste Recurso, que as evidências apresentadas na manifestação submetida pela Recorrente em 09 de maio de 2023 sejam conhecidas e examinadas – para que, confirmando-se que todas as exigências então formuladas foram cumpridas e todas as informações necessárias foram prestadas, requer-se seja reformada a decisão, para que o registro do Gensubio N seja concedido à Recorrente; ou

2. SUBSIDIARIAMENTE, caso a Agência mantenha seu entendimento, requeira: a. a conversão do julgamento em diligência, para que, à luz dos fundamentos expostos na seção 3.1. deste Recurso, que as evidências apresentadas na manifestação submetida pela Recorrente em 09 de maio de 2023 sejam conhecidas e examinadas; b. que as evidências e esclarecimentos submetidos juntamente com este recurso sejam conhecidas e examinadas; c. caso os dados referidos nas alíneas “a” e “b” porventura não sejam suficientes, que seja informado à Recorrente, em reunião presencial com as áreas técnicas da Agência, quais são os pontos em relação aos quais ainda seria necessário proceder à submissão de dados e esclarecimentos adicionais; d. seja mantido o processo de registro aberto durante um período adicional de entre 6 (seis) a 9 (nove) meses, dentro do qual a Recorrente procederá à submissão de todos os dados que houverem sido indicados à Recorrente pela ANVISA; para que e. apenas então este recurso seja apreciado em seu mérito.

3. ALTERNATIVAMENTE, caso V. Exas. entendam mais apropriado, que, como alternativa aos itens “c” e “d” do pedido anterior, seja efetuada a celebração de um termo de compromisso, com fundamento no art. 26 da LINDB, no qual fiquem pormenorizadamente estabelecidas as obrigações que Recorrente deverá cumprir e os prazos em que essas medidas deverão ser efetuadas – sob pena de imediata retomada e arquivamento do presente processo administrativo.

Certos de vossa compreensão e diante do exposto acima, a Recorrente se coloca à disposição de V. Exas. para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários.

O medicamento GENSUBIO N é uma suspensão injetável que contém 100 UI de insulina humana/mL. O insumo farmacêutico ativo (IFA) de GENSUBIO N é uma insulina recombinante, idêntica à insulina humana. GENSUBIO N emprega a insulina isófana ou insulina NPH (Neutral Hagedorn Protamin), sendo uma insulina de ação intermediária, para melhorar o controle glicêmico. O produto biológico comparador (PBC) é o HUMULIN N, registrado e comercializado pela empresa Eli Lilly do Brasil Ltda. O PBC tem atualmente a seguinte indicação: tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* que necessitam de insulina para a manutenção da homeostase de glicose.

O cancelamento da petição se deu após a análise conjunta da GPBIO e CETER. O indeferimento foi subsidiado por itens de exigência não cumpridos. Ao todo foram apresentados 13 itens de não conformidade. De modo a facilitar a análise, os itens serão analisados individualmente, de modo a fazer uma analogia entre decisão em primeira instância e os dados apresentados pela empresa na segunda instância, seguido da conclusão para o item específico

4.1. Das Informações sobre o nº de participantes (49) que finalizaram o estudo clínico, divergindo da tabela de Dados farmacodinâmicos e dos resultados do relatório estatístico PD que se refere a dados de 53 participantes.

Em primeira instância recursal, este item foi considerado não cumprido pois os estudos farmacocinético e farmacodinâmico foram finalizados com números de participantes diferentes, quais sejam, 49 e 53, respectivamente, sem, contudo, ter havido uma justificativa quanto ao número de participantes finalizados (N), para fins dos cálculos estatísticos e, ainda, restou um participante, o S045, sobre o qual a recorrente não explicou a sua manutenção na contabilização do número de participantes que finalizaram os estudos.

Na segunda instância a empresa apresentou os mesmos motivos de exclusão dos 07 pacientes durante o estudo e as mesmas curvas farmacocinéticas, apresentados na primeira instância. Adicionalmente, a empresa justificou

“Além disso, os participantes 4013, 4017 e 4029 tiveram suas corridas analíticas e de

reanálise (retém) reprovadas nos controles de qualidade (conforme disposto no relatório analítico) e, como não havia mais amostras para realizar novas extrações (inclusive amostras retém), seus dados não podem ser utilizados. Portanto, não foram incluídos na análise farmacocinética da etapa estatística, conforme mencionado no item 2.5 do relatório analítico (versão 1.0 de 29/09/2020)”.

Quanto à afirmação de manutenção do participante S045 no estudo farmacodinâmico, a empresa esclarece que esse participante corresponde ao número de randomização 4036, sendo um dos três reportados como desistentes do estudo, não sendo considerado na análise farmacocinética e, tampouco, na análise farmacodinâmica.

Os dados apresentados na fase recursal não coincidem com o relatório clínico, tampouco com o que foi apresentado em primeira instância. O estudo farmacocinético foi finalizado com 46 pacientes e a empresa só apresentou os motivos de exclusão dos 10 pacientes na segunda instância recursal, não havendo uma justificativa plausível para essa discrepância. O item será considerado não cumprido.

4.2. Das informações sobre a necessidade ou não o uso de insulina intravenosa nos participantes após o início do procedimento do clamp.

Após julgamento do recurso de 1ª instância, concluiu-se que a empresa não demonstrou ter realizado a estabilização da glicose em 100 mg/dL, até 1h antes do estudo, com variações aceitáveis dentro do intervalo de 90-110 mg/dL e, ainda, houve apresentação de tabela com valores discrepantes, fora dessa

faixa.

Em relação ao questionamento sobre a utilização de insulina para a estabilização da glicose, que consta no relatório clínico: "Caso o paciente inicie o procedimento de clamp (aplicação da insulina NPH referência ou teste na dose de 0,4 u/Kg) e ainda esteja com infusão de insulina intravenosa, essa deverá ser desligada após queda de 5 mg/dL na glicemia", a empresa informou que o texto equivocadamente mantido no relatório clínico.

O guia da EMA cita que o clamp (infusão de glicose para manter a glicemia abaixo do alvo) deve ser iniciado quando a glicemia cair 5 mg/dL abaixo da glicemia de jejum, em sujeitos saudáveis. Em sujeitos com T1DM (diabete tipo 1) o guia afirma que o clamp, usualmente é iniciado, quando a glicemia estiver a 100 mg/dL:

In healthy subjects the blood glucose concentrations are usually clamped below (for example 0.3 mmol/L (5 mg/dL) or 10%) the subjects fasting glucose or at 4.4-5.6 mmol/L (80-100 mg/dL). In patients with T1DM, blood glucose concentrations are typically clamped at 5.6 mmol/L (100 mg/dL).

Acceptable deviations of blood sugar levels from this value during the clamp should be pre-defined.

Na segunda instância a empresa reafirmou as justificativas apresentadas na primeira instância e apresentou uma tabela com a descrição de todos os participantes do estudo e valores de glicemia considerados.

A empresa não apresentou justificativa plausível para justificar a divergência entre as informações apresentadas no relatório clínico e as apresentadas na fase recursal.

O item será considerado não cumprido.

4.3. Da inclusão de participantes com resultados de glicose superiores a 250 mg/dL, contrapondo o critério de aceitação disposto no Relatório do estudo PPES004/17.

Após julgamento do recurso de primeira instância, concluiu-se que o motivo de

indeferimento sobre a inclusão de participantes com resultados de glicose superiores a 250 mg/dL, dispostos na tabela de resultados de exames laboratoriais de sujeitos de pesquisa (pré-estudo), que estariam em desacordo com a faixa de aceitação, não foi justificada ou apresentada alegação neste sentido. Também não foi garantida a permanência da descrição da faixa de aceitação para a glicemia de jejum (≤ 250 mg/dL) no Relatório do estudo.

4.4. Da inclusão de participantes com resultados de glicose superiores a 11 % de Hemoglobina A1c, contrapondo o critério de aceitação disposto no Relatório do estudo PPES004/17.

Tal qual o item 3 desse recurso, após julgamento do recurso de primeira instância, concluiu-se que o motivo de indeferimento sobre a inclusão de participantes com resultados superiores a 11 % de Hemoglobina A1c, dispostos na tabela de resultados de exames laboratoriais de sujeitos de pesquisa (pré-estudo) que estariam em desacordo com a faixa de aceitação, não foi justificada ou apresentada alegação neste sentido. Também não foi garantida a permanência da descrição da faixa de aceitação para a hemoglobina A1c (≤ 11 %) no Relatório do estudo.

4.5. Da inclusão de participantes com resultados de Peptídeo C superiores a 0,5 ng/mL, contrapondo o critério de aceitação disposto no Relatório do estudo PPES004/17.

Tal qual o item 4 desse recurso, após julgamento do recurso de primeira instância, concluiu-se que o motivo de indeferimento sobre a inclusão de participantes com resultados

de Peptídeo C superiores a 0,5 ng/mL, dispostos na tabela de resultados de exames laboratoriais de sujeitos de pesquisa (pré-estudo) que estariam em desacordo com a faixa de aceitação, não foi justificada ou apresentada alegação neste sentido. Também não foi garantida a permanência da descrição da faixa de aceitação para o Peptídeo C: $\leq 0,5$ ng/mL no Relatório do estudo.

De acordo com o guia EMA, é recomendado que pacientes com diabetes Tipo 1 recrutados para estudos de clamp tenham sua concentração de peptídeo C sérico verificada para assegurar a ausência de secreção de insulina endógena remanescente:

patients with T1DM recruited into clamp studies should have their serum C-peptide concentration screened to ensure absence of relevant remaining endogenous insulin secretion.

Para os três últimos itens de indeferimento, respectivamente os itens 3, 4 e 5, a empresa apresentou em segunda instância o seguinte dado:

Informamos que, após as considerações enviadas pela ANVISA, o ICF contratou uma consultoria técnica para analisar todos os dados do estudo, baseando nas definições da ANVISA (RDC 09/2015) e Guias do ICH [E3 - *Clinical Study Report*; E6 (R2) - *Good Clinical Practice*; E9 - *Statistical Principles for Clinical Trials*].

Por isso foi realizada uma **reclassificação de todos os desvios de protocolo** encontrados durante as monitorias, com auxílio da CRO Atlantis. Os dados de **todos os participantes que apresentaram violação aos critérios de aceitação do protocolo**, sendo eles glicose de jejum na visita de screening ≤ 250 mg/dL, exame de hemoglobina HbA1c $\leq 11\%$ e peptídeo C $\leq 0,5$ ng/mL, **foram retirados das análises estatísticas** dos dados, conforme orientação dos Guias supramencionados.

A condução do estudo foi considerada inadequada, visto que houve violação dos critérios de aceitação do protocolo e não houve a devida justificativa.

Tendo em vista os desvios na condução do estudo, o encaminhamento dos dados para reanálise não é considerado plausível.

Os itens 3, 4 e 5, supracitados, serão considerados não cumpridos.

4.6. **Do início do clamp com concentração de glicose no plasma maior que 5 mg/dL, isto é, abaixo da linha de base, sendo classificado como desvio disposto no Relatório do estudo PPES004/17.**

Na primeira instância recursal este item de indeferimento não foi reconsiderado, acompanhando o mesmo entendimento disposto no DESPACHO DE NÃO RETRATAÇÃO nº 003/2023 GPBIO/GGBIO, realizado pela área técnica.

Na segunda instância a empresa reafirmou as justificativas apresentadas na primeira instância e apresentou ainda uma tabela com a descrição de todos os participantes do estudo e valores de glicemia considerados (1 hora antes), estando todos os valores no intervalo entre 90 e 110mg/dL.

No Despacho de Não Retratação é relatado o seguinte:

Análise da GPBIO: a alegação da recorrente está em divergência com o relatório clínico PPES004/17, que declara que todos os participantes iniciaram uma infusão contínua de insulina ultrarrápida em bomba de infusão para manter a glicose plasmática entre 90 e 110 mg/dL até o início do estudo no dia seguinte (injeção subcutânea de insulina NPH aproximadamente as 07 horas da manhã de acordo com a lista de randomização).

Copiou-se a seguir trechos do guia EMA (EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 rev 1 de 2015,

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues), referenciado pelo recorrente. Na introdução do item 5. Clinical studies-Insulin clamp studies do guia EMA, afirma-se que existe um consenso de que a técnica de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico é o melhor método disponível para medir a ação da insulina. Nestes experimentos de clamp, a concentração plasmática de insulina é aumentada (por exemplo, por injeção subcutânea de insulina) e o nível de glicose no sangue é fixado (clamp) em um nível predefinido por meio de uma infusão variável de glicose. Ainda no parágrafo 6 desse item, o guia EMA, recomenda que, em indivíduos saudáveis, as concentrações de glicose no sangue geralmente são fixadas abaixo (por exemplo, 0,3 mmol/L (5 mg/dL) ou 10%) da glicose em jejum ou em 4,4-5,6 mmol/L (80-100 mg/dL). Em pacientes com T1DM, as concentrações de glicose no sangue são tipicamente fixadas em 5,6 mmol/L (100 mg/dL). Desvios aceitáveis dos níveis de açúcar no sangue deste valor durante o clamp devem ser predefinidos. No item 5. Clinical studies-Pharmacology studies-Study population o guia recomenda: para que sejam alcançadas condições basais comparáveis em todos os experimentos, é importante estabelecer níveis basais estáveis e comparáveis de glicose e insulina no sangue por algum tempo (idealmente uma hora) antes da intervenção do estudo. Idealmente, o alvo do clamp de glicose deve ser alcançado pelo menos uma hora antes da administração de insulina do estudo sem qualquer infusão de glicose durante esta última hora.

No item 10.2 da versão 3.0 do relatório clínico PPES004/17, encaminhada no cumprimento de exigência 4593478/21-9 (Datavisa: documento item 89-e-101-anexo32_ppes004/17rc_v_3), foi descrito o procedimento do clamp euglicêmico do seguinte modo: após o jantar e a aplicação de insulina ultrarrápida (NovorapidR FlexPenR - insulina asparte - Novo NordiskR), todos os participantes iniciaram uma infusão contínua de insulina ultrarrápida em bomba de infusão para manter a glicose plasmática entre 90 e 110 mg/dL até o início do estudo no dia seguinte (injeção subcutânea de insulina NPH aproximadamente as 07 horas da manhã de acordo com a lista de randomização). A glicose alvo foi atingida pelo menos uma hora antes do início do estudo sem infusão de glicose na última hora. Caso o paciente inicie o procedimento de clamp (aplicação da insulina NPH referência ou teste na dose de 0,4u/Kg) e ainda esteja com infusão de insulina intravenosa, essa deverá ser desligada após queda de 5mg/dl na glicemia. A infusão de glicose será iniciada após a injeção subcutânea de insulina NPH para manter a glicose plasmática no alvo de 100 mg/dL. Esse trecho está de acordo com as recomendações do guia EMA.

Posteriormente, no item 10.2 do relatório, está a frase que gerou a confusão na interpretação de dados, pois está em desacordo com o trecho acima do relatório e o guia EMA: O início da ação foi definido como o momento em que a infusão de glicose foi iniciada em resposta a uma diminuição da concentração de glicose no plasma de 5 mg/dL abaixo da linha de base.

Observa-se que o relatório traz duas informações divergentes: "A infusão de glicose será iniciada após a injeção subcutânea de insulina NPH para manter a glicose plasmática no alvo de 100 mg/dL" e "O início da ação foi definido como o momento em que a infusão de glicose foi iniciada em resposta a uma diminuição da concentração de glicose no plasma de 5 mg/dL abaixo da linha de base. Esse último trecho do item 10.2 do relatório considerou a glicemia no tempo zero (0), que é o momento da injeção subcutânea de insulina NPH, como linha de base, denominada de glicose basal na tabela enviada no cumprimento do item 95 da exigência e copiada abaixo:

Participante	Visita	Glicose basal	HGT para iniciar a infusão de glicose	Glicose do valor iniciado	Horário iniciado (h)	De acordo com protocolo?	
S003	4005	VB	156	≤151	142	07:47	Sim
S005	4005	VB	120	≤115	108	09:45	Sim
S006	4007	VE	94	≤89	88	14:42	Sim
S006	4007	VB	137	≤132	129	08:38	Sim
S009	4003	VE	119	≤114	112	08:50	Sim
S009	4003	VB	107	≤102	97	07:31	Sim
S010	4004	VE	100	≤95	94	12:33	Sim
S015	4009	VE	111	≤106	109	11:50	Sim
S017	4018	VB	80	≤75	74	11:40	Sim
S022	4011	VE	80	≤75	73	07:11	Sim
S023	4017	VE	132	≤127	122	09:14	Sim
S023	4017	VB	102	≤97	97	08:49	Sim
S029	4013	VE	80	≤75	70	09:42	Sim
S029	4013	VB	134	≤129	122	08:42	Sim
S030	4014	VE	87	≤82	81	09:05	Sim
S030	4014	VB	70	≤65	61	07:20	Sim
S033	4021	VE	113	≤108	104	10:20	Sim
S033	4021	VB	169	≤164	161	11:58	Sim
S034	4023	VE	135	≤130	128	09:31	Sim
S035	4025	VE	93	≤88	86	07:50	Sim
S036	4027	VE	85	≤80	77	07:20	Sim
S037	4032	VB	94	≤89	80	07:10	Sim
S038	4028	VB	99	≤94	91	10:55	Sim
S040	4029	VB	94	≤89	88	09:00	Sim
S041	4030	VB	81	≤76	75	07:23	Sim
S043	4022	VE	90	≤85	84	07:40	Sim
S043	4022	VB	107	≤102	96	07:05	Sim
S044	4031	VE	83	≤78	74	08:00	Sim
S044	4031	VB	117	≤112	110	12:18	Sim
S048	4038	VE	149	≤144	132	07:32	Sim
S048	4038	VB	80	≤75	69	07:08	Sim
S049	4037	VE	142	≤137	136	11:59	Sim
S050	4040	VE	85	≤80	78	07:18	Sim
S050	4040	VB	107	≤102	100	08:34	Sim
S051	4035	VE	116	≤111	109	12:28	Sim
S053	4033	VB	134	≤129	116	09:12	Sim

De acordo com essa tabela, os valores para glicose basal estavam entre 80 e 169 mg/mL, isto é, a glicose plasmática não se manteve entre 90 e 110 mg/dL até o início do estudo injeção subcutânea de insulina NPH (tempo 0), como descreve o relatório PPES004/17.

Além disso, o recorrente não justificou as incoerências observadas no anexo 33, como por exemplo, a infusão de glicose no tempo 0,58 horas (7:47), ao participante 4005 (tratamento B), com a glicemia de 142 mg/dl, sendo que a glicemia alvo do estudo de clamp é de 100 mg/dL.

Trechos da tabela do anexo 33

Subject	S_Subject	Period	Sequence	Treatment	Nominal_Time (hr)	GIR (mL/hr)	Glicemia
4005	S003	2	AB	B	0,33		172
4005	S003	2	AB	B	0,42		175
4005	S003	2	AB	B	0,50		176
4005	S003	2	AB	B	0,58	2	142
4005	S003	2	AB	B	0,67	0	176
4005	S003	2	AB	B	0,75	0	175
4005	S003	2	AB	B	0,83	0	192
4005	S003	2	AB	B	0,92	0	187
4005	S003	2	AB	B	1,00	0	184
4005	S003	2	AB	B	1,08	0	176
4005	S003	2	AB	B	1,17	0	182
4005	S003	2	AB	B	1,25	0	186
4005	S003	2	AB	B	1,33	0	178
4005	S003	2	AB	B	1,42	0	174
4005	S003	2	AB	B	1,50	0	167
4005	S003	2	AB	B	1,58	0	180
4005	S003	2	AB	B	1,67	0	180
4005	S003	2	AB	B	1,75	0	164
4005	S003	2	AB	B	1.83	0	175
4005	S003	2	AB	B	3,25		130
4005	S003	2	AB	B	3,33		130
4005	S003	2	AB	B	3,42		127
4005	S003	2	AB	B	3,50		125
4005	S003	2	AB	B	3,58		122
4005	S003	2	AB	B	3,67		118
4005	S003	2	AB	B	3,75		115
4005	S003	2	AB	B	3,83		116
4005	S003	2	AB	B	3,92	0	111
4005	S003	2	AB	B	4,00	1	107
4005	S003	2	AB	B	4,08	2	104
4005	S003	2	AB	B	4,17	1	105
4005	S003	2	AB	B	4,25	1	102
4005	S003	2	AB	B	4,33	2	97
4005	S003	2	AB	B	4,42	3	97

GIR: glicose infusion rate ou TIG (taxa de infusão de glicose)

As divergências do relatório quanto ao início de infusão de glicose (início do clamp) invalidam os resultados do estudo clínico de farmacodinâmica. Embora o recorrente tenha afirmado no cumprimento de exigência, que nenhum dos exames de CLAMP foi iniciado com concentração de glicose no plasma maior que 5 mg/dL abaixo da linha de base, a tabela enviada demonstrou que o início do clamp ocorreu com concentração de glicose no plasma maior que 5mg/dL abaixo da glicemia alvo. A glicemia basal (tempo 0, injeção de insulina NPH às 07 horas da manhã) deveria estar próxima à glicemia alvo (100 mg/dL), de acordo com o relatório PPES004/17: glicose plasmática deve ser mantida entre 90 e 110 mg/dL até o início do estudo no dia seguinte (injeção subcutânea de insulina NPH aproximadamente as 07 horas da manhã de acordo com a lista de randomização). Infusões de glicose em sujeitos com glicemias acima da glicemia alvo do estudo (100 mg/dL), invalidam a avaliação dos parâmetros farmacodinâmicos do estudo de clamp euglicêmico. A alegação do recorrente, de que o Guia EMA não exige a manutenção da glicose entre 90 e 110 mg/dL, conforme mencionado no recurso, não está correta.

Tendo em vista a divergência de dados e a insuficiência de esclarecimentos por parte da empresa, este item será considerado não cumprido.

4.7. Da não inclusão dos resultados de glicemia individuais (mg/dL) no tempo 0 (zero) no documento "PPES00417_Dados_farmacodinâmicos", na folha "Stacked data".

Este item foi considerado esclarecido e superado em primeira instância recursal. Acompanho o Voto nº 50/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

4.8. Da não inclusão dos resultados de glicemia individuais (mg/dL) no tempo 0 (zero) no documento "PPES00417_Dados_farmacodinâmicos", na folha "Stacked data".

Este item foi considerado esclarecido e superado em primeira instância recursal. Acompanho o Voto nº 50/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

4.9. Da inadequação na forma de reportar os valores nulos.

Houve inadequação na forma de reportar os valores nulos. A diferença de reportar valores como NR (não inclui no N para o cálculo do TIG médio) ou 0 (inclui no N para o cálculo do TIG médio) para valores nulos, não depende apenas se a infusão havia começado ou não, de modo que a justificativa da empresa não foi considerada correta.

O item não foi superado em primeira instância recursal, uma vez que a argumentação trazida pela recorrente, não justificou o porquê da diferença em reportar valores como NR (não inclui no N para o cálculo do TIG médio) ou 0 (inclui no N para o cálculo do TIG médio) para valores nulos. Na segunda instância esse questionamento se manteve sem justificativa.

Este item será considerado não cumprido.

4.10. Dos resultados estatísticos finais apresentados com a ASCTIG0-t inferior à ASCTIG0-12h.

Nos resultados estatísticos finais apresentados, a ASCTIG0-t é inferior à ASCTIG0-12h,

contudo a área sob a curva ASC_TIG0-t deveria somar a área dos pontos diferentes de zero à ASC_TIG0-12h, independente dos pontos iguais a zero.

No recurso de primeira instância, a empresa enviou uma "Tabela 5 - Dados in

transformados" contendo as siglas: "AUC_Above_B" e "Rmax", mas foi considerado insuficiente para explicar e reverter o item de indeferimento, visto que os significados não puderam ser deduzidos e não foram incluídos valores para ASC_TIG0-t para comparação.

No recurso em segunda instância a empresa encaminhou justificativa para se ter ASCTIG_0-t inferior à ASCTIG_0-12h e apresenta o seguinte

para demonstrar que os pacientes em que não foi possível estimar o valor de ASCTIG_0-12 não impactaram nos resultados do estudo, fizemos uma simulação substituindo todos os valores NE pelos respectivos valores da ASCTIG_0-t e calculamos novamente os intervalos de confiança. Os resultados obtidos nesta simulação foram apresentados anteriormente, na resposta ao indeferimento, na tabela 5. E para facilitar a comparação, repetimos os mesmos no quadro abaixo, considerando apenas os parâmetros em questão (ASCTIG_0-t e ASCTIG_0-12h)

Tendo em vista os desvios na condução do estudo, o encaminhamento dos dados para reanálise não é considerado plausível.

Este item será considerado não cumprido.

4.11. Da não localização da lista dos valores de TIGmax e ASC_TIG0-t dos participantes que finalizaram o estudo.

Não foi localizada a lista dos valores de TIGmax e ASC_TIG0-t dos participantes que finalizaram o estudo, no arquivo PPES00417_Dados_farmacodinâmicos, na aba "Stacked data". A aba "stacked data" forneceu apenas a lista de taxa de infusão de glicose (GIR) dos participantes. Os dados de entrada não foram fornecidos. Os dados dos participantes e a explanação teórica para se chegar à razão (%) da tabela, não foram apresentados. A razão das ASC_TIG 0-4, ASC_TIG 0-6, ASC_TIG 0-12 e ASC_TIG 6-12 não corresponde à razão entre as médias do tratamento A/B da aba "PD parameters". De acordo com a tabela 6 do relatório estatístico, foi empregada uma média geométrica obtida pelo método dos mínimos quadrados dos resultados, no entanto, não foi apresentado o embasamento teórico o emprego dessa média geométrica. Também não foi apresentado o embasamento teórico para transformação logarítmica dos dados originais.

No recurso de primeira instância, a empresa enviou uma "Tabela 6 - Dados originais" contendo as siglas: "AUC_Above_B" e "Rmax", cujos significados não podem ser deduzidos e não inclui valores para ASC_TIG0-t para comparação, assim, os dados foram considerados insuficientes para explicar e reverter o item de indeferimento. Ademais, as divergências do relatório, quanto ao início de infusão de glicose (início do clamp), tornaram os resultados do estudo clínico farmacodinâmico inválidos.

Na segunda instância a empresa esclarece que as razões entre as medias apresentadas para cada parâmetro farmacodinâmico demonstrado no relatório estatístico foram calculadas a partir das razões entre as medias geométricas obtidas pelo método dos mínimos quadrados de cada tratamento, considerando a transformação logarítmica. Além disso é apresentado um quadro com os resultados obtidos sem qualquer transformação. A empresa ressalta ainda que os resultados farmacodinâmicos do estudo são secundários dado a similaridade entre a Insulina Humana Regular produzida pela Bioton S.A. e o produto comparador (avaliada sob o protocolo PPES005/17), e considerando a similaridade farmacocinética da Insulina Humana NPH (protocolo PPES 004/17).

A justificativa apresentada nessa instância também não foi suficiente para reverter o indeferimento. Ratificando o exposto na primeira instância, as divergências do relatório quanto ao início de infusão de glicose (início do clamp) invalidam os resultados do estudo clínico farmacodinâmico.

4.12. Da insatisfatoriedade do Estudo Farmacocinético.

A documentação apresentada para a análise do estudo de farmacocinética foi

considerada insatisfatória nos termos do Parecer Técnico nº 270/2022 - CETER/GGMED o qual não constava, o seu inteiro teor, no Ofício de indeferimento, mas a empresa teve acesso aos motivos de reprovação dos Estudos Farmacocinético/Farmacodinâmico (FC/FD) - Código PPES004/17 do produto Gensubio N, em 21/03/2023, por meio do Ofício nº 0282601231.

O Aditamento de expediente nº 0467154/23-6, com os argumentos relacionados à

reprovação dos estudos FC/FD, contida no Parecer Técnico nº 270/2022 - CETER/GGMED, somente foi protocolado em 09/05/2023, ou seja, 49 dias após a data do conhecimento dos motivos, que se deu em 21/03/2023. Assim, por não cumprir o prazo máximo de 30 dias previsto para exposição dos fundamentos de um pedido de reexame, ainda em primeira instância recursal, concluiu-se não ser razoável a análise técnica do conteúdo do referido aditamento, por se tratar de peça de

contraposição aos motivos de indeferimento conhecidos em 21/03/2023. Na primeira instância não foi vislumbrado a reversão do indeferimento.

Na segunda instância a empresa apresentou a mesma justificativa apresentada para os itens 3, 4 e 5:

Informamos que, após as considerações enviadas pela ANVISA, o ICF contratou uma consultoria técnica para analisar todos os dados do estudo, baseando nas definições da ANVISA (RDC 09/2015) e Guias do ICH [E3 - Clinical Study Report; E6 (R2) - Good Clinical Practice; E9 - Statistical Principles for Clinical Trials].

Por isso foi realizada uma reclassificação de todos os desvios de protocolo encontrados durante as monitorias, com auxílio da CRO Atlantis. Os dados de todos os participantes que apresentaram violação aos critérios de aceitação do protocolo, sendo eles: glicose de jejum na visita de screening $\leq 250\text{mg/dL}$, exame de hemoglobina $\text{HbA1c} \leq 11\%$ e peptídeo C $\leq 0,5\text{ng/mL}$, foram retirados das análises estatísticas dos dados, conforme orientação dos Guias supramencionados.

De acordo com os dados apresentadas pela empresa, as conclusões dos estudos farmacocinético e farmacodinâmico PPES004/17 permanecem inalteradas, indicando a bioequivalência para os parâmetros farmacocinéticos primários: C_{max} e ASC_{0-24} e a não biosimilaridade entre os parâmetros farmacodinâmicos dos tratamentos.

A empresa ainda apresentou justificativas em relação à validação da etapa analítica do estudo farmacocinético, concluindo que a validação do método bioanalítico utilizado para quantificação das amostras dos participantes de pesquisa do estudo PPES004/17 atendeu os requisitos mínimos para a validação do método bioanalítico exigidos pela RDC 27/2012.

Tendo em vista os desvios na condução do estudo, o encaminhamento dos dados para reanálise não é considerado plausível.

Este item será considerado não cumprido.

4.13. **Da cadeia de transporte.**

Este item foi considerado, por meio do Voto nº 50/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, passível de retorno para análise técnica, assim, não será objeto de julgamento de mérito em 2ª instância, por já ter sido superado.

5. **DO VOTO**

Ante o exposto, voto por CONHECER DO RECURSO e NEGAR-LHE PROVIMENTO



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 20/03/2024, às 08:00, 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 **2851003** e o código CRC **60B0AC21**.