

VOTO Nº 70/2024/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.975071/2020-61

Expediente indeferido nº 3184777/20-3

Expediente recurso nº 0874020/23-9

Recorrente: EQUILIBRIO COMÉRCIO DE PRODUTOS

FARMACÊUTICOS LTDA EPP

CNPJ: 05.215.461/0001-03

PRODUTO BIOLÓGICO. REGISTRO PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR COMPARABILIDADE. DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO. ETAPAS DE FABRICAÇÃO.

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 R (solução para administração subcutânea com 100 unidades internacionais UI/mL de insulina humana recombinante) sob o expediente nº 3184777/20-3, processo nº 25351.975071/2020-61, 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 46/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.579, de 19/07/2023, publicado no DOU nº 137, de 20/07/2023.

Em 17/09/2020 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, em 09/10/2021, uma exigência eletrônica de expediente nº 3992198/21-1 e a Ceter/GGMED emitiu três exigências eletrônicas de números: 1165817/21-7 (26/03/2021), 3840075/21-8 (29/09/2021) e 1216567/22-1 (19/03/2022).

A petição de registro de produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade foi indeferida e essa decisão publicada no DOU nº 206, de 31/10/2022, por meio da Resolução RE nº 3547, de 27/10/2022.

A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 4860259221, enviado e lido pela empresa em 31/10/2022.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 30/11/2022 sob o expediente nº 4996918/22-5.

Em 30/03/2023 foi protocolado o Aditamento de expediente nº 0321913/23-0, relacionado ao presente recurso.

Em 07/06/2023 a Primeira Coordenação de Recursos Especializada - CRES1/GGREC, atendeu a empresa por meio da Audiência nº 53718.

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 46/2023-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 0758434232, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa nesse mesmo dia.

Em 18/08/2023 a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 0874020/23-9.

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 21/07/2023, por meio do Ofício nº 0758434232, e que protocolou o presente recurso em 18/08/2023, 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 exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Destacam-se as seguintes alegações da empresa:

2.4.1 Das informações sobre o histórico de desenvolvimento do produto:

A Recorrente apresentou o documento 05 - Histórico de

desenvolvimento do produto apontando a finalidade de uso de cada lote produzido, com tabelas nas quais são demonstrados quais foram os lotes utilizados na fabricação do medicamento e sua aplicação. O documento pode não seguir, ou não estar formatado, na íntegra de acordo com Guideline on similar biological medicinal products 5 containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/247713/2012), mas informações pertinentes ao tópico 2.4.1. certamente constam no referido documento. Foi apresentada uma tabela com os lotes principais, fabricados no mesmo período, no mesmo processo de fabricação e que são considerados representativos.

A qualidade do IFA e do produto acabado utilizados, e respectivos lotes, estão descritos em detalhes no documento 13-Estudo de estabilidade, enviados nos anexos nº 25 e nº 46 encaminhados em resposta a exigência 399219821-1.

A apresentação de um relatório integrado de comparabilidade, que descreve detalhadamente as mudanças ocorridas no processo de fabricação – tanto de escala, quanto as modificações entre os processos RHI0 e RHI2 forma apresentados em resposta ao item 23 da Exigência 399219821-1. Apresentou também uma lista de todos os lotes de IFA utilizados na fabricação dos lotes clínicos. Os materiais utilizados no exercício de comparabilidade foram identificados da melhor forma possível, descrevendo a aplicação para a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos).

O desenvolvimento do produto foi demonstrado no documento 3.2.P.2.1. O objetivo dos estudos de desenvolvimento do medicamento foi para obter um medicamento que atendesse aos requisitos da Ph. Eur. sobre a substância ativa: „Insulina Humana” (0838) e a forma farmacêutica: „Preparações de Insulina Injetável” (0854)”, Injeção de Insulina, solúvel” (0834) e também a diretriz CPMP/BWP/328/99: Nota para Orientação sobre Desenvolvimento Farmacêutico para Produtos Biotecnológicos e Biológicos.

A empresa Bioton para o desenvolvimento do seu produto utilizou os guias do EMA e ICH. A formulação do produto biológico não é, e não necessita ser idêntica à do produto referência, podendo apresentar diferenças nesse aspecto, complementando com justificativas e ensaios adequadamente justificados quanto ao seu potencial impacto na segurança e eficácia do produto (Guia EMA/CHMP/BWP/247713/2012). De acordo com a diretriz do Conselho Internacional para Harmonização de

Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) Q8(R2), o conteúdo sobre desenvolvimento da formulação no dossiê de registro descreveu e avaliou, dentro das possibilidades da empresa e suas diretrizes, que o desenho da formulação e desenvolvimento do produto apresentou resultados dentro dos critérios de aceitação estabelecidos pela Bioton.

Dentro dos critérios estabelecidos pela empresa, utilizando guias internacionais, o histórico de desenvolvimento do produto foi cumprido demonstrando as informações pertinentes, apontando a finalidade de uso dos lotes produzidos (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos, estudos de bioequivalência, validação).

Nesse contexto, a Recorrente entende que se a Agência ainda tinha dúvidas sobre algum aspecto ligado aos critérios de desenvolvimento do produto, poderia ter emitido outra exigência — oportunidade na qual os esclarecimentos e informações apropriados teriam sido fornecidos.

A Recorrente salienta que ela e a Bioton estão comprometidas em atender a todas as exigências formuladas pela ANVISA e, por isso, a Recorrente desde já manifesta sua firme intenção de complementar os estudos e informações referentes a este item na forma que vier a ser considerada apropriada por V. Exas.

2.4.2 Das informações sobre as etapas de fabricação:

Os lotes RH10 e RH12 correspondem a versões do processo produtivo G da substância ativa, antes e após as alterações devidas à adequação de nova normativa no âmbito da União Europeia, quanto à proibição do detergente triton X-100 pelo regulamento Reach. No Cumprimento de Exigência 399219821-1, a empresa explicou que utiliza a análise de risco de acordo com o método FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) e indicou dois documentos para atendimento ao ponto: (i) Attachment nº 23.1: um quadro com o registro das alterações submetidas à autoridade polonesa, Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal que, portanto, não corresponde ao solicitado na Exigência; e (ii) attachmnt no 23.2: relatório de análise de risco para a validação do processo após mudanças, de 2019. Este são os principais documentos exigidos pela autoridade do local de fabricação para comprovação das relevâncias das modificações realizadas, com quadro com os parâmetros críticos e atributos críticos de qualidade

para cada etapa do processo, de acordo com a legislação do local de fabricação, caracterizando a relação com as mudanças efetuadas, fundamentando dentro de suas possibilidades a comparação entre os diferentes processos de fabricação da substância ativa.

A análise de impurezas elementais, foi conduzida como mais um perfil de qualidade na parte da comparabilidade entre os processos de fabricação, apresentando os resultados na Seção 3.2.S.3.2, em que o fabricante utilizou critérios limitados para estabelecer a relação comparativa. Os ensaios foram conduzidos com lotes fabricados com o processo mais atual, processo RHI2, através dos resultados obtidos nos lotes: 19-07-014G, 19-07-015G, 19-07-016G, 19-07-017G e 19-07-018G. Estes lotes foram colocados em estudos de estabilidade sob condições adequadas como parte da demonstração de comparabilidade, ou seja, que a comparação deve se basear em atributos relevantes de qualidade, que atendessem aos requisitos da Ph. Eur. sobre a substância ativa: “Insulina Humana” (0838) e a forma farmacêutica: “Preparações de Insulina Injetável” (0854), “Injeção de Insulina, solúvel” (0834) e também a diretriz CPMP/BWP/328/99: Nota para Orientação sobre Desenvolvimento Farmacêutico para Produtos Biotecnológicos e Biológicos.

O relatório integrado de comparabilidade descreve as mudanças ocorridas no processo de fabricação, tanto de escala, quanto as modificações entre os processos RHI0 e RHI2, em que a empresa, em cumprimento, de acordo com as normas do local de fabricação detalhou dentro de suas possibilidades as questões relacionadas às mudanças entre os processos RHI0 e RHI2.

A comparabilidade físico-química e biológica entre os lotes de produtos acabados fabricados em escala piloto (utilizada para estudos de bioequivalência e biodisponibilidade) e os lotes fabricados em escala comercial estão descritos no anexo III-Documento Via de Comparabilidade_2 e no Anexo nº 46 do cumprimento de exigência.

Descrição dos estudos de comparabilidade realizados em RHI0 e RHI2, bem como no Gensulin R fabricado com o uso de RHI0 e RHI2 são apresentados respectivamente nas seguintes seções do dossiê original:

3.2.S.3.1.10. Comparabilidade da insulina humana antes e depois de mudanças no processo de fabricação

3.2.P.2.1. Componentes do medicamento (substância ativa)

Além disso, Bioton também apresenta os resultados de estudos de estabilidade de longo prazo (36 meses) de 3 lotes de Gensubio R fabricado com IFA tipo RHI2 e 3 lotes

de Humulin R. Esses resultados ainda não estavam disponíveis no momento da submissão (anexo “item-2.4.2- Comparability of R-Suppl. Long-term Stability”). Quanto ao processo modificado de fabricação de insulina humana sem o uso de triton X-100, internamente denominado RHI2 - Insulina Humana, a Recorrente explica que, de acordo com os dados sobre fabricação de lotes, ele foi implantado a partir de 2019. Ainda, no item 3.2.S.2.6, foram realizados estudos para implantar o processo de fabricação RHI2 e a adequação foi confirmada por: validação do processo de fabricação (módulo 3.2.S.2.5); estudos de estabilidade (módulo 3.2.S.7); estudos de caracterização (módulo 3.2.s.3.1 e 3.2.S.3.2); estudos de degradação (módulo 3.2.S.3.1); e análise de lotes (módulo 3.2.S.4.4).

A insulina humana produzida pela Bioton S.A. atende aos requisitos da atual Monografia Ph. Eur. “Insulina, Humana”. A especificação da substância ativa não mudou, todos os parâmetros e os critérios de aceitação permaneceram inalterados. De acordo com os métodos da Ph. Eur. e métodos validados internamente usados para o controle da insulina humana, os resultados das análises dos lotes apresentados na documentação confirmam que o IFA produzido no novo processo atende aos requisitos da especificação atual. Os resultados de todos os testes e parâmetros atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. A documentação apresenta os resultados para cinco lotes consecutivos de insulina produzidos no novo processo. Os resultados para todos esses lotes são semelhantes o que indica a repetibilidade do novo processo de fabricação.

O processo de validação foi realizado com parâmetros determinados pela expertise da empresa e estes parâmetros controlados durante a fabricação do produto. A empresa enviou o arquivo 33-statement, que apresenta uma descrição adequada e limitada da análise de risco realizada para a validação do processo de fabricação, onde os critérios de aceitação e resultados foram relatados de forma conveniente com uma análise limitada pelas normas utilizadas pelo fabricante com informações sobre a avaliação de risco, de acordo com o método FMEA (Failure Mode and Effect Analysis). Dessa forma, a avaliação de reprodutibilidade e robustez do processo de fabricação proposto foi apresentado para avaliação da Agência Brasileira, como foi demonstrado para a autoridade do local de fabricação.

Dentro dos critérios estabelecidos pela empresa, utilizando guias internacionais, o processo de fabricação do produto foi cumprido demonstrando as informações

pertinentes, apontando as mudanças realizadas, comprovações dessas mudanças e informações enviadas para autoridade reguladora competente.

Também quanto a este ponto a Recorrente desde já confirma que ela e a a Bioton estão comprometidas em atender a todas as exigências formuladas pela ANVISA e, por isso, manifesta sua firme intenção de complementar os estudos e informações referentes a este item na forma que vier a ser especificada por essa D. Agência.

2.4.3 Da cadeia de transporte

A empresa enviou no recurso e em cumprimento ao item 22 da exigência (expediente nº 399219821-1), o transporte realizado nas rotas internacional e nacional, contidas nos documentos intitulados “process qualification of coldchain air transport to Brazil - cartridges with water”, onde foram apresentados resultados de dois embarques realizados em 2021 entre Polônia e Brasil, de carpules com água. Além disso, na pasta “itens adicionais” do CTD, reenviou o arquivo 10- Validação Transporte (contendo 524 páginas) e outros diversos arquivos sobre transporte.

Os documentos apresentados possuem todos os itens exigidos pela legislação do local de fabricação e pela ANVISA para qualificação de transporte de produtos biológicos, contendo vários resultados com perfis de temperaturas aos quais os produtos foram expostos e respectivos itens de qualificação estabelecidos no guia para qualificação de transporte de produtos biológicos (Guia nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017, ANVISA). O guia é uma norma orientativa e não mandatória, que não especifica uma organização, ou formalidade de apresentação dos documentos, mas determina os requisitos técnicos e condições para realização da qualificação, os quais foram atendidos conforme demonstram os documentos apresentados.

Com efeito, o guia não traz a obrigatoriedade de separar a documentação em internacional e nacional, ou mesmo de apresentar qualquer formatação específica. A Recorrente da melhor forma possível disponibilizou esclarecimentos sobre os procedimentos e transportes realizados e acreditou que com isso atenderia às solicitações que lhe foram observadas. Até o momento, tal documentação parece não ter sido detidamente analisada. De qualquer sorte, a Recorrente salienta que a documentação apresentada em registro e no recurso estava contida em um único arquivo, mas devidamente separada, sendo o trecho internacional das páginas 01 à 488 do arquivo “10 - Validação Transporte.pdf” e o trecho nacional das páginas 489 à

524. O aditamento referia-se à atualização do cronograma e não precisava ser separado.

No relatório apresentado no cumprimento de exigência do item 22 da exigência 399219821-1 e no recurso, explicamos que as informações, apesar de extensas, estão dispostas de uma maneira compreensiva e separada conforme resultados dos transportes realizados.

Nesse sentido, apresentamos logo a seguir uma tabela relacionando as principais etapas de transporte, qualificações apresentadas e validação do procedimento de transporte, que contém a documentação para comprovação da Qualificação de Transporte entre o fabricante, localizado na Polônia, e o distribuidor do produto no Brasil, com os Protocolos de Qualificação de Operação, Relatórios de Qualificação da Operação e Protocolo de qualificação de desempenho.

Omissis...

Dentro dos critérios estabelecidos pela empresa, utilizando guias internacionais, a validação de transporte do produto foi cumprida demonstrando as informações pertinentes, apontando a finalidade e destinação do medicamento.

Também quanto a este ponto a Recorrente desde já confirma que ela e a Bioton estão comprometidas em atender a todas as exigências formuladas pela ANVISA e, por isso, manifesta sua firme intenção de complementar os estudos e informações referentes a este item na forma que vier a ser especificada por essa D. Agência.

(...)

A GGREC concluiu que, o exercício de comparabilidade apresentado pela empresa, diverge de princípios gerais para esse aspecto, no que diz respeito à seleção e análise de parâmetros para a demonstração de similaridade entre os produtos. No entanto, a empresa acredita que apresentou todos os estudos pertinentes e resultados conforme guias seguidos por ela. Os estudos podem não ser os mais completos, mas não invalida a similaridade demonstrada dentro dos parâmetros apresentados pela empresa.

(...)

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 30 de março 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 R seja concedido à Recorrente; ou

2. SUBSIDIARIAMENTE, caso a Agência mantenha seu entendimento, requer-se:

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 30 de março 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.

4. **ANÁLISE DE MÉRITO**

O medicamento GENSUBIO R é uma suspensão injetável que contém 100 UI de insulina humana/mL. O insumo farmacêutico ativo (IFA) de GENSUBIO R é uma insulina recombinante, idêntica à insulina humana. O produto biológico comparador (PBC) é o HUMULIN R, 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 08 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 histórico de desenvolvimento do produto

Conforme extraído pelo recurso em 1ª instância, apesar de a empresa alegar que os lotes pivotais e principais foram fabricados no mesmo período, no mesmo processo de fabricação, sendo considerados representativos, e que outros lotes foram favoráveis, mostrando consistência do produto sob desenvolvimento farmacêutico, foram identificadas informações divergentes ao longo do processo produtivo.

O documento “05 - Histórico de desenvolvimento do produto” enviado, tanto no cumprimento de exigência, como no recurso em primeira instância, refere-se ao produto terminado fabricado entre os anos de 2000 e 2018, não contemplando as mudanças ocorridas a partir de 2019.

Assim sendo, de acordo com o Voto nº 46/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, o referido histórico, não foi descrito conforme as diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA), Guideline on similar biological medicinal products 5 containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/247713/2012), que prevê: “The materials used in the comparability exercise (i.e. biosimilar and reference medicinal product) should be clearly identified (e.g. brand name, pharmaceutical form, formulation, strength, origin of the reference medicinal product, number of batches, lot number, age of batches, use).” (grifo nosso); como também não serviu para apontar a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos), em descumprimento ao Inciso V do art. 31 da RDC nº 55/2010:

Seção II - Relatório Técnico do Produto Biológico Novo e Produto Biológico Art. 31. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

(...)

V - histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos);

A recorrente, em segunda instância recursal, além dos argumentos já trazidos em primeira instância, alega que, dentro dos critérios estabelecidos pela empresa, utilizando guias internacionais, o histórico de desenvolvimento do produto foi cumprido demonstrando as informações pertinentes, apontando a finalidade de uso dos lotes produzidos (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos, estudos de bioequivalência, validação) e entende que se a Agência ainda tinha dúvidas sobre algum aspecto ligado aos critérios de desenvolvimento do produto, poderia ter emitido outra exigência, oportunidade na qual os esclarecimentos e informações apropriados teriam sido fornecidos e manifesta sua firme intenção de complementar os estudos e informações referentes a este item na forma que vier a ser considerada apropriada.

No entanto, não foi apresentada justificativa para a existência de informações divergentes sobre os lotes utilizados ao longo do processo de desenvolvimento farmacêutico, visto que se referia ao produto terminado fabricado entre os anos de 2000 e 2018, não contemplando as mudanças ocorridas a partir de 2019, não havendo elementos suficientes para suscitar a revisão da decisão dada para este item por meio do Voto nº 46/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

O item será considerado não cumprido.

4.2. Das informações sobre as etapas de fabricação

Com relação a este item de indeferimento, as alegações do recurso de 2ª instância foram as mesmas apresentadas em 1ª instância, de modo que, mantém-se o julgamento do mérito já emitido por meio do Voto nº 46/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA:

Tendo em vista que os lotes RHI0 e RHI2 correspondem a versões do processo produtivo G da substância ativa, antes e após as alterações devidas à adequação de nova normativa no âmbito da União Europeia, quanto à proibição do detergente triton X-100 pelo regulamento Reach, foi exarada exigência técnica a fim de que fossem enviadas análises comparativas das propriedades biológicas do biossimilar proposto, entre os processos RHI0 e RHI2.

Contudo, os estudos indicados pela recorrente, dizem respeito à comparação entre as propriedades biológicas do produto proposto, Gensubio R e do comparador, Humulin R, não havendo ensaios de caracterização das propriedades biológicas do produto entre os diferentes processos de fabricação do produto proposto, Gensubio R.

Com relação aos documentos “(i) item23-attachment no 23.1” e “(ii) item23- attachmnt no 23.2”, enviados para fins de análise de risco pelo método FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) pela empresa, em cumprimento de exigência e reapresentados em recurso para a validação do processo após mudanças, de 2019, correspondem a um quadro com o registro das alterações submetidas à autoridade polonesa e um relatório é bastante sucinto, com quadro com os parâmetros críticos e atributos críticos de qualidade para cada etapa do processo, porém sem relação com as mudanças efetuadas, não fundamentando a abordagem adotada para a comparação entre os diferentes processos de fabricação da substância ativa.

Sobre a análise de impurezas elementais, conduzida como parte da comparabilidade entre os processos de fabricação, os resultados apresentados na Seção 3.2.S.3.2 não estabelecem relação comparativa, pois os ensaios foram conduzidos apenas com lotes fabricados sob o processo RHI2: 19-07-014G, 19-07-015G, 19-07-016G, 19-07-017G e 19-07-018G. Os estudos de estabilidade sob condições de longo prazo (-20 ± 5 °C) e aceleradas (5 ± 3 °C), conduzidos com os lotes 19-07- 014G, 19-07-015G, 19-07-016G como parte da demonstração de comparabilidade, estão em andamento e nos estudos de estabilidade acelerada e sob condições de estresse, os lotes de Gensubio R utilizados são anteriores à mudança para o processo de fabricação RHI2, cuja comparabilidade com o processo anterior não foi adequadamente demonstrada, de acordo com a diretriz ICH Q5E:

“Accelerated and stress stability studies are often useful tools to establish degradation profiles and provide a further direct comparison of pre-change and postchange

product.

Assim sendo, a comparabilidade entre os processos de fabricação não atende ao estabelecido na diretriz Q5E (Comparability of Biotechnological/Biological Products), do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH), ou seja, que a comparação deve se basear em atributos relevantes de qualidade que, por sua vez, devem incluir a caracterização biológica, além da físico-química, dessa maneira, a ausência de demonstração das propriedades biológicas do produto na comparabilidade das mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto também não cumpre com o disposto na alínea “g” do Inciso VI do art. 31 da RDC nº 55/2010: “descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto biológico terminado.”

Foi solicitado em exigência que a empresa descrevesse a abordagem adotada no processo de validação, inclusive como foram determinados os parâmetros e sua relação com os parâmetros controlados durante a fabricação do produto. Ainda, solicitou o envio dos estudos de validação da vida útil das colunas cromatográficas usadas na etapa de purificação. Em resposta, a empresa enviou o arquivo 33-statement, que apresenta uma descrição genérica da análise de risco realizada para a validação do processo de fabricação, onde os critérios de aceitação e resultados não foram relatados adequadamente e a análise é limitada pela ausência de informações sobre a avaliação de risco. Consequentemente, a avaliação de reprodutibilidade e robustez do processo de fabricação proposto foi considerada não demonstrada, o que não atende a alínea i do Inciso VI do art. 31 da RDC nº 55/2010: “i) relatório de validação das etapas críticas do processo de fabricação.”

Quanto à descrição da avaliação de risco realizada para a seleção das etapas críticas de fabricação da substância ativa e estabelecimento dos controles em processo e dos critérios de aceitação, as informações apresentadas em cumprimento, nas seções 3.2.S.2.2 a 3.2.S.2.6, foram consideradas resumidas e fragmentadas sobre a estratégia de controle apresentadas, portanto, insuficientes quanto à demonstração do racional utilizado para a identificação das etapas e parâmetros críticos do processo de fabricação da substância ativa de Gensubio R em descumprimento às alíneas d e e do Inciso VI do art. 31 da RDC nº 55/2010: “d) identificação e justificativa para a seleção das etapas críticas do processo de fabricação” (...) “e) descrição dos controles em processo e

justificativa para determinação das especificações.”

Sobre o relatório integrado de comparabilidade, que descrevesse detalhadamente as mudanças ocorridas no processo de fabricação, tanto de escala, quanto as modificações entre os processos RHI0 e RHI2, a empresa, em cumprimento, se limitou a detalhar questões relacionadas às mudanças entre os processos RHI0 e RHI2, sem explicar mudanças substanciais que foram introduzidas a partir da escala G (Seção 3.2.S.2.6), de modo que a descrição foi considerada insuficiente sobre o desenvolvimento farmacotécnico do produto acabado, em descumprimento à alínea “g” do Inciso VI do art. 31 da RDC nº 55/2010: “descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto biológico terminado.”

Pelo exposto, não se vislumbra a reversão deste item de indeferimento.

4.3. **Da cadeia de transporte**

Diante da apresentação de documentação inadequadamente organizada, foi solicitado à empresa, por exigência, o envio de maneira ordenada e completa sobre o transporte, nas rotas internacional e nacional. No cumprimento a empresa indicou o documento intitulado “process qualification of coldchain air transport to Brazil – cartridges with water” e alegou que

O guia para qualificação de transporte de produtos biológicos, guia nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017 editado pela Anvisa, não especifica uma organização, mas determina os requisitos técnicos e condições para realização da qualificação, o que foi apresentado pela empresa. O guia não traz essa obrigatoriedade de separar a documentação em internacional e nacional, ou qualquer formatação específica, além do mais o Guia é orientativo e não mandatário.

Não houve análise adequada da da documentação apresentada à área técnica, dada a dificuldade de revisão da documentação correspondente, por desorganização de instrução processual, não tendo sido atendido o Inciso X do art. 31 da RDC nº 55/2010: “validação da cadeia de transporte”.

Em segunda instancia recursal, a empresa traz as mesmas alegações e apresenta a mesma tabela relacionando as principais etapas de transporte, qualificações apresentadas e validação do procedimento de transporte, que contém a

documentação para comprovação da Qualificação de Transporte entre o fabricante, localizado na Polônia, e o distribuidor do produto no Brasil.

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

4.4. Das informações sobre a descrição das soluções, componentes e meios de cultura usados na fabricação do produto biológico.

Este item foi considerado esclarecido e superado em primeira instância recursal. Acompanho o Voto nº 46/2023-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

4.5. Da insuficiência na justificativa da empresa para as especificações de impurezas e contaminantes no produto acabado.

Na exigência exarada pela área técnica foi solicitado que a empresa justificasse adequadamente as especificações da substância ativa, com relação, conforme aplicável, aos estudos pré-clínicos e clínicos, estudos sobre impurezas, resultados da análise de lotes, dados de controle em processo, controle de intermediários e etapas críticas, estabilidade, entre outros (conforme a diretriz ICH Q6B).

De acordo com a área, no cumprimento a empresa enviou uma resposta resumida e insuficiente, que se refere apenas aos métodos internos e sua relação com requisitos monográficos ou sensibilidade do método.

No entanto, de acordo com a diretriz ICH Q6B:

Acceptance criteria should be established and justified based on data obtained from lots used in preclinical and/or clinical studies, data from lots used for demonstration of manufacturing consistency and data from stability studies, and relevant development data.

No recurso em primeira instância é relatado que a empresa explicou que a Bioton decidiu aplicar um limite de DNA residual de 10 pg/mg, em conformidade com os regulamentos, que os limites para impurezas (proteínas relacionadas e impurezas com massas moleculares maiores que a da insulina) foram significativamente reduzidos; que os resultados do teste

de eficácia de preservação antimicrobiana confirmaram que os limites de especificação para o teor de conservantes são adequados para proteger efetivamente o medicamento da contaminação microbiana; que os excipientes são controlados com métodos analíticos descritos nas monografias da Farmacopeia Europeia e esses métodos são reconhecidos como validados, que justificativa adicional das especificações não é necessária.

A empresa encaminhou a mesma documentação na fase de análise e nos recursos de primeira e segunda instância. Observa-se que a documentação encaminhada é superficial e não apresenta justificativa robusta, como é preconizado pelo ICH. Visto que não foram apresentadas justificativas adicionais, o item será considerado não cumprido.

4.6. Da insuficiência quanto aos requisitos específicos para o registro pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

O principal motivo para ter sido considerado insuficiente o cumprimento dos requisitos específicos para o registro pela via de desenvolvimento por comparabilidade, foi o fato de o perfil de impurezas não ter sido objeto de avaliação de comparabilidade entre os princípios ativos.

Nos recursos de primeira e de segunda instância, as alegações e os documentos juntados, são os mesmos trazidos em fase de análise.

Assim, entende-se que não foi superada a motivação: a) insuficiência dos estudos adicionais sobre o isolamento da substância ativa do comparador, b) ausência de comparação do perfil de impurezas na substância ativa, c) insuficiência na comparação do perfil de impurezas no produto terminado, d) inadequação da caracterização analítica conduzida e e) Estudos de estabilidade realizados com lotes cuja comparabilidade não foi demonstrada quanto às mudanças no processo de fabricação.

A ausência de comparação adequada do perfil de impurezas na substância ativa compromete o exercício de comparabilidade requerido para biossimilares, num aspecto que afeta diretamente a segurança do medicamento proposto. Dessa forma, considera-se que os Parágrafos 1º e 2º do art. 43 da RDC nº 55/2010 não foram atendidos:

PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR COMPARABILIDADE

Seção I - Documentação para o Registro de Produtos Biológicos

Art. 43. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade, além da documentação descrita nas Seções I e II do Capítulo III desta Resolução, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

(...)

§ 1º Caso seja necessário isolar a substância ativa do produto biológico comparador utilizado no exercício de comparabilidade, a empresa solicitante do registro deve apresentar estudos que demonstrem que o princípio ativo não foi alterado pelo processo de isolamento.

§ 2º Um produto biológico não pode ser considerado comparável quando os procedimentos analíticos utilizados não forem suficientes para apontar diferenças relevantes, que possam impactar a segurança e eficácia do produto e/ou a relação entre os atributos de qualidade específicos, segurança e eficácia não estiverem estabelecida.

Nos recursos de primeira e de segunda instância, as alegações e os documentos juntados, são os mesmos trazidos em fase de análise, não sendo superadas as motivações que levaram ao indeferimento da petição, a) insuficiência dos estudos adicionais sobre o isolamento da substância ativa do comparador, b) ausência de comparação do perfil de impurezas na substância ativa, c) insuficiência na comparação do perfil de impurezas no produto terminado, d) inadequação da caracterização analítica conduzida e e) Estudos de estabilidade realizados com lotes cuja comparabilidade não foi demonstrada quanto às mudanças no processo de fabricação.

O item será considerado não cumprido.

4.7. Das falhas nas análises conduzidas quanto aos aspectos de qualidade, incluindo análise do perfil de impurezas, caracterização físico-química e estudos de estabilidade, não podendo serem consideradas válidas para a demonstração de similaridade de Gensubio R com o produto comparador.

Solicitou-se à empresa, por meio do item 80 da Exigência nº 3992198/21-1, a descrição do processo de avaliação

e classificação de risco dos atributos considerados relevantes para demonstrar semelhança analítica entre o biossimilar proposto e o produto de referência. Em resposta a empresa indicou o item 6.4 do relatório de comparabilidade, que corresponde à análise de risco das impurezas da insulina, e a Tabela 21 do mesmo documento, que apresenta os parâmetros de qualidade utilizados na análise de lotes. Não houve uma identificação clara dos atributos de qualidade com relação ao impacto sobre a atividade, PK/PD, eficácia e imunogenicidade, ou seja, o perfil-alvo de qualidade do produto, conforme o Guia EMA/CHMP/BWP/247713/2012:

The quality target product profile (QTPP) of a biosimilar should be based on data collected on the chosen reference medicinal product, including publicly available information and data obtained from extensive characterisation of the reference medicinal product. The QTPP should be detailed at an early stage of development and forms the basis for the development of the biosimilar product and its manufacturing process. It is important to identify critical quality attributes that may impact the safety and efficacy of the product.

Concluiu-se que o exercício de comparabilidade apresentado pela empresa diverge de princípios gerais para esse aspecto, no que diz respeito à seleção e análise de parâmetros para a demonstração de similaridade entre os produtos. Aspectos fundamentais não foram atendidos: a comparação direta, o uso de métodos sensíveis e ortogonais e as justificativas sobre o impacto potencial dos atributos avaliados sobre a segurança e eficácia do produto, de modo que, não se cumpriram os requisitos regulatórios para a comprovação de similaridade com o produto comparador, conforme § 2º do art. 43 da RDC nº 55/2010.

As mesmas respostas, enviadas em fase de análise, para fins de cumprimento de exigência, foram detalhadas nos recursos de 1ª e de 2ª instância, de modo que, não há nova argumentação técnica a se debruçar que possa possibilitar a reversão da decisão.

O item será considerado não cumprido.

4.8. Sobre o desenvolvimento clínico do produto não ter atendido ao exigido para o medicamento proposto, não demonstrando eficácia e segurança para as indicações propostas.

O Relatório de estudo farmacocinético (código PPES005/17) foi objeto de análise pela Coordenação de Equivalência Terapêutica (Ceter), e considerado insatisfatório, por meio do Parecer Técnico nº 321/2022 (expediente nº 3368793/20-5).

O estudo PPES005/17, apresentado para fins de avaliação da segurança de Gensubio R, por meio do desfecho secundário de segurança referente à segurança e tolerabilidade local após uma dose única do medicamento proposto e de Humulin R, em pacientes com diabetes tipo 1, não atende aos requisitos para a avaliação de segurança clínica, visto que se limitou à dosagem de anticorpos, sem a análise necessária, comparativa e de impacto à avaliação de imunogenicidade fundamental para a garantia de segurança do produto.

Em segunda instância recursal, a empresa reafirma que, em resposta ao item 110 da Exigência nº 5992198/21-1, apresentou uma justificativa para a dispensa do estudo de imunogenicidade no arquivo nº 110 (anexo Item-2.4.8- Attach-110- Immunogenicity_Report_Gensulin_01.2022.pdf). Portanto, considera-se que a empresa falhou em cumprir o art. 28 da RDC nº 55/2010:

Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa deverá apresentar relatório do estudo de imunogenicidade.

Quanto aos estudos clínicos sobre eficácia, foram indicados, em cumprimento de exigência, dois estudos:

1) Estudo 02/2001 de fase III, “Um estudo randomizado comparativo de segurança e eficácia de Gensubio® (Insubiommm) versus Humulin® em pacientes diabéticos tipo 1 submetidos à terapia intensiva com insulina durante curta hospitalização”, conduzido na Polônia em 2001. Trata-se do mesmo estudo apresentado para a avaliação de eficácia do produto Insubiommm R, processo nº 25351.332816/2015-04, cujo indeferimento foi publicado em Publicado em 19/03/2018, no Diário Oficial da União (DOU) nº 53, Resolução 643, de 15/03/2018

e

2) Estudo: INS 1/01, “Estudo de fase IV, multicêntrico, aberto avaliando a eficácia e segurança de Gensubio (insulina

humana) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2 durante 52 semanas de tratamento.” Trata-se de um estudo de fase IV, aberto e não comparativo, portanto, não apropriado para fins de comprovação de eficácia do biossimilar proposto. Além disso, o tamanho reduzido da população de pesquisa, 35 sujeitos, não condiz com o esperado para estudos dessa fase, ou seja, estudos de maior porte no contexto da comercialização do produto, que permitam avaliar a segurança do medicamento ao longo de um tempo maior e numa população maior do que seria possível num estudo de fase III.

Não foram apresentados novos estudos ou documentos complementares em fase de recurso.

Por fim, depreende-se que, sob o aspecto de desenvolvimento clínico do produto, não restaram demonstradas a eficácia e a segurança para as indicações propostas. A análise do estudo farmacocinético (código PPES005/17) indicou que a documentação apresentada é insatisfatória, com problemas quanto à condução do estudo e etapa analítica, que descumpriram diretrizes e padrões internacionais sobre ética e qualidade científica de ensaios que envolvam a participação de seres humanos.

Os estudos clínicos de eficácia e segurança não estão alinhados aos conceitos e princípios definidos nos guias e diretrizes regulatórios relacionadas à insulina humana. De um modo geral, o desenho e/ou condução dos estudos apresentados se mostraram inadequados para a avaliação de eficácia e segurança para fins de registro, visto que não atendem às premissas para o desenvolvimento clínico desse produto, com falhas e lacunas que comprometem a sua validade interna e externa.

Pelo exposto, não se vislumbra a reversão do indeferimento. O item será considerado não cumprido.

4.9. **Do Aditamento expediente nº 0321913/23-0.**

A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento por meio do Ofício nº 4860259221, enviado e lido pela empresa em 31/10/2022, mas, somente tomou conhecimento dos motivos de indeferimento citados pela Ceter, por meio do Parecer Técnico nº 321/2022 – CETER/GGMED, recebido pela empresa em 23/11/2022.

Em segunda instância, a empresa alega que tomou

conhecimento do parecer técnico uma semana antes do final do prazo de recurso, por isso, quando finalmente foram identificados e compreendidos os motivos de indeferimento, a Recorrente ocupou-se de, em 30/03/2023, submeter uma manifestação complementar para que não restasse dúvida sobre o atendimento de todos os pontos indicados no parecer técnico — de modo a, como havia sido indicado pela GPBIO, prestar esclarecimentos durante a fase de recurso”.

Ocorre que, a empresa ocupou-se de um prazo de 127 dias para o protocolo do Aditamento 0321913/23-0, contendo os argumentos relacionados à contraposição ao Parecer Técnico nº 321/2022 - CETER/GGMED (recebido pela empresa em 23/11/2022). Note-se que, para a avaliação deste prazo, não foi considerada a data de leitura do Ofício de indeferimento (31/10/2022), mas sim a data posterior, 23/11/2022, quando, de fato, a empresa teve conhecimento dos motivos dados pela Ceter.

Assim, a recorrente teria até o dia 23/12/2022 para o protocolo dos fundamentos em contraposição ao Parecer Técnico nº 321/2022 - CETER/GGMED, sem prejuízo dos 30 dias, legalmente previstos, para um pedido de reexame, mas, a empresa não o fez, não havendo, adicionalmente, nenhum indício de razoabilidade, para a aceitação, do referido protocolo, em 127 dias.

Diante do exposto, não se vislumbra a retratação da decisão proferida em primeira instância.

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 **2853428** e o código CRC **D78C7635**.

Referência: Processo nº
25351.904068/2024-96

SEI nº 2853428