

**VOTO Nº 132/2020/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.518328/2014-46

Expediente nº 0504845/20-1

Analisa recurso administrativo contra a decisão da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) por negar provimento a recurso interposto em razão do indeferimento de petição de Registro de Medicamento Genérico. Considerando os resultados obtidos para os 43 voluntários que concluíram o estudo, caso fosse possível a quantificação das amostras dos 4 voluntários excluídos é improvável que ocorresse alteração na conclusão. CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso administrativo recurso administrativo para retorno à análise da área técnica considerando os resultados das amostras quantificadas dos 43 voluntários.

Empresa: EMS S/A

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Medicamento: acetato de clormadinona + etinilestradiol

Forma farmacêutica: comprimido revestido

Relator: RÔMISON RODRIGUES MOTA

1. DO RELATÓRIO

Trata-se de recurso administrativo o qual impugna a decisão da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) por negar provimento a recurso anterior, este último interposto em razão do indeferimento de petição de Registro de Medicamento Genérico[1] para o produto acetato de clormadinona + etinilestradiol.

Foram encaminhados à empresa dois Ofícios[2] solicitando o encaminhamento de informações relativas à documentação de registro e de bula, rotulagem e nome comercial, outros dois Ofícios[3] solicitando atualização das informações relacionadas aos fármacos e três Notificações de Exigência (uma pela Coordenação de Equivalência Terapêutica [Ceter][4], uma pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos [GRMED][5] e uma pela Coordenação de Registro de Medicamentos de Menor Complexidade, Bula e Rotulagem [CRMEC][6]).

A petição de registro foi indeferida em 22/04/2019[7], devido a reprovação do estudo de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa, código AZ/BE/03/14/15, realizado em voluntários sadios, comparando medicamento teste[8] e o medicamento de referência Belara®[9].

Conforme o Parecer Técnico nº 80/2019, elaborado pela CETER, os motivos de reprovação foram referentes à etapa analítica com a exclusão de mais de 5% dos voluntários que participaram do estudo, além disso, a área técnica considerou existir uma falha do desenho do estudo de bioequivalência, já que a quantificação de etinilestradiol nas amostras de plasma de quatro voluntários não foi possível devido ao “volume insuficiente”, ou seja, não havia volume de amostra coletado suficiente para realizar uma análise e uma reanálise de cada analito.

Diante da reprovação do estudo de bioequivalência, o indeferimento da petição de registro foi comunicado à empresa, por meio do ofício[10], enviado em 22/04/2019. Foi informado, ainda, que por motivos de economia processual não foi realizada a análise integral do relatório de validação[11] e nem da documentação relativa aos fármacos.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 20/05/2019[12]. Em 29/08/2019, foi realizada uma reunião no Parlatório entre os representantes da empresa e a GGREC para tratar dos itens referentes ao produto. A requerente protocolou, em 01/10/2019, o Aditamento apresentando discussões técnicas relacionadas à etapa analítica do Estudo de Bioequivalência, alvo do indeferimento.

Após análise, a Gerência-Geral de Recursos- GGREC decidiu negar provimento ao recurso conforme publicação[13] em DOU de 20/01/2020.

Em 18/02/2020, a requerente interpôs o presente Recurso Administrativo de 2ª instância[14] contra a decisão da GGREC.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 68/2020.

2. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

Quanto à admissibilidade do presente recurso, verifica-se o atendimento aos pressupostos objetivos e subjetivos conforme determina a legislação vigente, havendo previsão legal para o recurso administrativo e sendo este tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a ANVISA, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. O atendimento aos pressupostos ora mencionados se fundamenta no Art. 63 da Lei nº 9.784/1999, Art. 6º e Art. 7º da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 266/2019, Art. 38 do Anexo I da RDC nº 255/2018 e § 3º do Art. 3º da Lei nº 13.411/2016.

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Em sua defesa a empresa argumentou que não descumpriu o item 3.1.3 da RDC nº 1.170/06, considerando que este item *“diz respeito a etapa estatística de um estudo de bioequivalência, quando se possui resultados válidos provenientes das amostras dos participantes de pesquisa para que seja gerado o resultado do estudo”* e que, no estudo em questão, os 04 (quatro) voluntários sinalizados não apresentaram resultados válidos para serem incluídos no cálculo estatístico do referido estudo.

De acordo com a requerente, houve equívoco na interpretação do item 3.1.3 da RE 1170/06, na medida em que a participação de um voluntário em um estudo de bioequivalência até a sua conclusão refere-se à participação nas etapas clínica, analítica e estatística e à conclusão destas etapas.

Entende ainda que normas têm, por definição, possuir fins didáticos e normativos, de forma e especificar claramente os requisitos ao setor regulado, o que não ocorreu na interpretação realizada pela área técnica, causando insegurança técnica e jurídica na forma de avaliar futuros estudos.

A recorrente não concorda que o volume insuficiente de amostra biológica para repetição da análise demonstrou falha no desenho de estudo de bioequivalência. Reforça que um bom desenho abrange inúmeras informações e que o estudo cumpria com todos os critérios estabelecidos pela ANVISA e pelo Comitê de Ética (CEP), e estaria de acordo com os requisitos e com todas as resoluções vigentes.

Ressalta que o volume de plasma para análise do fármaco é limitado e finito, e mesmo que quantidade maior fosse coletada, não geraria resultados válidos para aqueles quatro voluntários, dado as intercorrências de rotinas laboratoriais.

A empresa alega que é ética e tecnicamente inadequado condenar o estudo AZ/BE/03/14/15 por falha no desenho, sendo que o mesmo apresenta resultados robustos com os 43 voluntários que finalizaram o estudo.

A Recorrente destaca que a afirmação de que os resultados obtidos no estudo de bioequivalência não produzem provas necessárias para concluir sobre a bioequivalência do medicamento teste e do medicamento referência não é verídica, pois o estudo em questão obteve como resultado razões próximas a 100%, mostrando a similaridade entre as formulações teste e referência.

Argumenta que as informações prestadas corroboram para afirmação de que o estudo é prova incontestável de bioequivalência entre as formulações e que o indeferimento do processo foge à razoabilidade, princípio da Administração Pública previsto na Lei nº 9.784/99.

A empresa finaliza solicitando a reversão da decisão de indeferimento do pedido de Registro de Medicamento Genérico para o produto acetato de clormadinona + etinilestradiol comprimido revestido com o retorno do processo à área técnica.

4. DA ANÁLISE

O tema discutido nesse voto é, mais uma vez, a reprovação de um estudo de bioequivalência devido a não aceitação da exclusão de voluntários que não tiveram amostras quantificadas em etapa analítica e de falhas do Centro responsável pela execução do estudo de bioequivalência. Conforme já relatado anteriormente neste voto, no caso em tela o problema foi o volume insuficiente de amostras não permitindo a quantificação de etinilestradiol no plasma dos voluntários 14, 16, 27 e 40.

Na etapa clínica foram coletados 5mL de sangue, que foram processados e separados em duas alíquotas de plasma, a primeira com 1,5mL de plasma (amostra de análise para a quantificação de acetato de clormadinona e de etinilestradiol) e a segunda com o volume de plasma remanescente (amostra reserva). (...) De acordo com os resultados analíticos apresentados no Relatório Bioanalítico do Estudo, com o volume de plasma total disponível (amostra de análise e amostra reserva dos voluntários) foi possível realizar apenas três quantificações dos analitos de interesse. Deste modo, nos casos em que era preciso realizar uma quarta quantificação analítica não havia volume de amostra suficiente para realizar esta quantificação e os resultados analíticos não puderam ser obtidos. Por exemplo, o voluntário 14 teve um lote analítico reprovado (S14) e um lote analítico aprovado (S14_RA) para a quantificação de acetato de clormadinona, um lote analítico reprovado (S14) para a quantificação de etinilestradiol e então não teve resultados analíticos válidos reportados para o etinilestradiol. Ou seja, não havia volume de amostra coletado suficiente para realizar uma análise e uma reanálise de cada analito o que representa uma falha do desenho do estudo de bioequivalência."

Em seu recurso, a recorrente contesta a interpretação do item 3.1.3 da Resolução - RE nº 1.170/2006, que dispõe que: *"não será permitida a exclusão de mais de 5% dos voluntários que participaram do estudo até sua conclusão"*, entendendo que o item não se aplica a esses quatro voluntários, pois os mesmos não finalizaram o estudo de bioequivalência, já que não participaram da etapa estatística.

Destaca-se que, embora o item 3.1.3 esteja apresentado na RE nº 1.170/2006 no tópico *"3. Etapa estatística"* a participação dos voluntários no estudo é concluída na etapa clínica, sendo que na etapa estatística não se admite a exclusão de dados. O objetivo desse dispositivo é impedir que haja escolha dos voluntários que não farão parte dos cálculos estatísticos, o que poderia resultar que um estudo não bioequivalente tivesse resultado positivo. No entanto, no caso em tela os resultados desses voluntários excluídos não foram conhecidos, já que nem mesmo foram quantificados na etapa analítica, permanecendo os resultados cegos para essas amostras.

Considera-se que pode ter havido falha no desenho do estudo, já que a etapa de coleta deveria ser melhor planejada a fim de obter um volume suficiente de plasma na etapa clínica, permitindo a correta execução das etapas subsequentes, analítica e estatística. Porém, conforme será relatado, não é correto concluir que a exclusão dos voluntários, que nem finalizaram a etapa analítica, comprometem a confiabilidade do estudo em questão.

O número de voluntários que tiveram as amostras quantificadas foram 43, sendo esse um "n" satisfatório de amostras para assegurar o poder estatístico e garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência.

O resultado de um estudo de bioequivalência é dado pela razão Teste/Referência dos parâmetros farmacocinéticos obtidos no estudo. Assim, quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de ser bioequivalente. Os resultados do estudo, com as amostras dos outros 43 voluntários, estão centrados, isto é, próximo de 1 e longe dos limites para reprovação (0,8 e 1,25). Assim, mesmo se os resultados desses quatro voluntários excluídos fossem muito distantes de 1, ou seja, se apresentassem valores de que tal razão obtida estivesse em uma zona de não bioequivalência, não seriam capazes de deslocar a razão para muito diferente de 1. Portanto, caso fosse possível a quantificação das amostras dos 4 voluntários excluídos, mesmo que contribuíssem para uma possível reprovação do estudo, é improvável que ocorresse alteração na conclusão considerando os resultados já obtidos para os 43 voluntários.

A realização de um novo estudo significaria submeter novos voluntários aos testes de bioequivalência, o que não seria ético, considerando que o estudo em questão pode ser suficiente para a comprovação da bioequivalência entre os medicamentos teste e referência.

Ressalta-se ainda que não foi verificado nenhuma notificação ao Centro responsável pela execução dos testes sobre eventual falha no desenho do estudo de bioequivalência. Apesar de compreender que a responsabilidade é compartilhada entre a empresa detentora do registro do medicamento e o executor do estudo, considera-se que como a certificação do Centro é feita pela Anvisa, em casos em que a reprovação da bioequivalência acontece por falhas no desenho ou na execução do estudo, a CETER deveria notificar o Centro para que as falhas não se reproduzam em outros estudos.

Dessa forma, não é razoável a reprovação deste estudo de bioequivalência pelos motivos elencados no indeferimento.

Outra consideração a se fazer nesse processo é em relação à alegação de economia processual da área técnica para indeferir a petição sem a finalização da análise do estudo de bioequivalência e da tecnologia farmacêutica. No caso em tela, se a análise tivesse sido concluída a decisão poderia ser conclusiva pelo registro ou não do medicamento, no entanto será necessário que o processo retorne para análise técnica e em caso de novo indeferimento toda a etapa recursal poderá se repetir.

5. **Voto**

Pelos fatos e fundamentos expostos acima, voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso administrativo para retorno à análise da área técnica considerando os resultados das amostras quantificadas dos 43 voluntários.

[1] Expediente nº 0722995/14-0 na data 29/08/2014.

[2] Ofício nº 2282512176/2017 e Ofício nº 2282500172/2017.

[3] Ofício nº 0908038184/2018 relacionada à análise do etinilestradiol e Ofício nº 1162223187/2018 relacionado à análise do acetato de clormadinona.

[4] Notificação de Exigência nº 1043307/18-4 de 31/10/2018, cumprimento de exigência nº 0066107/19-4 de 22/01/2019.

[5] Notificação de Exigência nº 0195230/18-7 de 23/03/2018, cumprimento de exigência nº 0582947/18-0 de 19/07/2018.

[6] Notificação de Exigência nº 0459817/18-2 de 18/06/2018, cumprimento de exigência nº 0788980/18-1 de 09/08/2018.

[7] Resolução Específica (RE) nº 992, de 17/04/2019.

[8] acetato de clormadinona + etinilestradiol, 2mg + 0,03mg, 2 comprimidos revestidos totalizando a dose de 4mg + 0,06mg, lote LP185/2013, data de fabricação 10/2013.

[9] 2mg + 0,03mg, 2 comprimidos revestidos totalizando a dose de 4mg + 0,06mg, lote 118D01, data de fabricação 05/2012.

[10] Expediente nº 0341005196

[11] Relatório MV AZ-BA-MV-R-029/2014 e seus adendos para o analíto clormadinona e relatório MV AZ-BA-MV-R-016/2014 e seus adendos para o analíto etinilestradiol.

[12] Expediente nº 0443193/19-6.

[13] Aresto nº 1.338, de 17/01/2020, publicado no D.O.U. 20/01/2020, Edição: 13, Seção: 1, Pág.: 86.

[14] Expediente nº 0504845/20-1.



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 04/08/2020, às 19:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1105732** e o código CRC **232A2AB6**.