

VOTO Nº 265/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

ROP 20/2023

ITEM 3.3.1.3

Analisa o recurso interposto pela empresa Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC, que negou provimento ao recurso que solicitava a reconsideração do indeferimento das petições “142- SIMILAR - Renovação de Registro de Medicamento” e “10206 - SIMILAR - Alteração Maior de Excipiente” do medicamento Miocardil (nimodipino). CONHECER e NEGAR PROVIMENTO.

Diretor Relator: Rômison Rodrigues Mota

Recorrente: Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Processo: 250000.018421/99-21

Expediente: 2092159/20-4

Área de origem: CRES1/GGREC

1. Relatório

Trata-se de avaliação do recurso interposto pela empresa Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. em face da

decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 21ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 27/05/2020, que decidiu negar provimento ao recurso que solicitava a reconsideração do indeferimento das petições “142- SIMILAR - Renovação de Registro de Medicamento” e “10206 - SIMILAR - Alteração Maior de Excipiente” do medicamento Miocardil (nimodipino).

A Recorrente protocolou, em 09/06/2010, as petições relacionadas ao medicamento Miocardil (nimodipino) com os seguintes códigos de assunto: "142- SIMILAR - Renovação de Registro de Medicamento" e "10206 - SIMILAR - Alteração Maior de Excipiente", por meio dos expedientes nº 471644/10-2 e 471621/10-3, referentes ao Processo nº 250000.018421/99-21.

Em 28/07/2014, foi publicada no Diário Oficial do União (DOU) nº 142, a Resolução Específica (RE) nº 2.799, de 25/07/2014, por meio da qual as referidas petições foram indeferidas.

A Recorrente tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento da petição de Renovação de Registro do medicamento Miocardil, por meio do ofício eletrônico nº 0537145147, enviado em 28/7/2014, acessado pela empresa no mesmo dia.

Em 25/07/2014, a Recorrente protocolou aditamento ao processo, expediente nº 0603272/14-9.

A Recorrente, em 05/08/2014, interpôs recurso administrativo contra a decisão de indeferimento, expediente nº 0635160/14-3.

Foi emitido o Despacho de Não Retratação, pela área técnica, em 18/08/2014.

Em 04/06/2020, a CPROC enviou à Recorrente os fatos que motivaram o indeferimento do recurso, por meio dos ofícios nº 1767813207 e 1767819206, acessados em 05/06/2020.

Em 29/06/2020, a Recorrente interpôs um único recurso em 2ª instância, sob o expediente nº 2092159/20-4.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 210/2020-GGREC/GADIP/ANVISA.

O recurso foi sorteado para relatoria desta Quarta Diretoria em 18/01/2023.

2. **Análise**

2.1. **Da admissibilidade do Recurso**

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. No caso em questão, a recorrente obteve ciência da decisão da GGREC, mediante a leitura, em 05/06/2020, dos ofícios eletrônicos nº 1767813207 e nº 1767819206. Por sua vez, a interposição do recurso sob o expediente nº 2092159/20-4, se deu em 29/06/2020, protocolado, portanto, dentro do prazo estabelecido pelo normativo.

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, com fundamento no art. 63 da Lei nº 9.784, de 29/01/1999, entendo que o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

2.2. **Dos motivos de indeferimento**

Ao analisar a petição de Renovação de Registro do medicamento Miocardil, a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós Registro de Medicamentos Sintéticos constatou a ausência do relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, em desacordo com o determinado no art. 7º da RDC nº 134/2003:

Por ocasião da segunda renovação após a publicação desta Resolução, os detentores de registros de medicamentos similares de venda sob prescrição médica e não isentos da prova de biodisponibilidade relativa, devem apresentar os resultados desta prova, (...), no formato proposto pelo GUIA PARA

ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA.

A referida área técnica destacou, ainda, que a Recorrente protocolou concomitantemente ao pedido de renovação de registro o pedido de Alteração maior de excipiente, sob a alegação de que as alterações propostas teriam como objetivo a melhoria no processo produtivo, bem como a otimização do desempenho do produto em relação à formulação anteriormente pretendida. Dessa forma, toda a documentação apresentada para renovação de registro do medicamento já contemplava as mudanças requeridas na petição supracitada.

Assim, a área técnica sintetizou os motivos de indeferimento da petição de Alteração Maior de Excipiente do medicamento Miocardil, que consistiu na não apresentação dos seguintes documentos: relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição; relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 03 (três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto (HMP); e relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Por fim, a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-registro de Medicamentos Sintéticos também identificou as seguintes inconformidades: alteração do fabricante do fármaco; alteração nas metodologias de controle de qualidade e alteração no processo produtivo sem a devida protocolização; ausência de metodologias de controle de polimorfismo do fármaco; ausência de testes de estabilidade do insumo farmacêutico ativo nas condições preconizadas pela Orientação de Serviço Nº 02/2013-GGMED/ANVISA, de 1/2/2013; e apresentação de perfil de dissolução comparativo com o medicamento de referência (estudo 051/2007 PD) em desacordo com o item V, 1.3 - c da RDC nº 310/2004.

2.3. **Das alegações da Recorrente**

Em seu recurso de 2ª instância, a Recorrente relata que tomou ciência do não conhecimento do recurso, publicado no DOU em decisão que indeferiu os pedidos de renovação do registro e alteração de maior excipiente do medicamento Miocardil.

Inicialmente, a Recorrente esclarece que o principal motivo do indeferimento e não provimento do recurso se deu pela ausência dos estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência, assim como pela implantação imediata da alteração maior de excipiente na formulação do medicamento.

A empresa apresenta histórico, detalhando que, na renovação do registro, devido a ausência do medicamento referência, a empresa apresentou cronograma para realização dos estudos, com previsão de finalização entre agosto e novembro/2010.

Entretanto, esclareceu que o medicamento de referência eleito pela Anvisa (Nimotop) não estava disponível no mercado à época, apesar de constar como ativo na lista de referência. Além disso, não havia informação sobre sua descontinuação no sítio da Agência, incorrendo ao Centro contratado e a empresa a trabalharem com informação desatualizada.

Registrou que, no recurso administrativo para reconsideração do indeferimento, a empresa apresentou defesa discorrendo sobre o histórico de tentativas de comunicação com a Agência, que culminou após um período aproximado de 7 meses com uma reunião que tinham entendido como definitiva com a GESEF. Em função da publicação de um novo medicamento de referência em 02/08/2013, Nimodipino da empresa EMS, e, como consequência disso, a necessidade de desenvolvimento de uma nova formulação, foi avaliado um novo cronograma e acordado que a empresa o protocolaria em aditamento à renovação, o que foi feito. Após este acordo registrado em ata em 17/07/2014, a empresa diz ter sido surpreendida com a publicação no Diário Oficial da União do indeferimento do medicamento da Vitamedic em 28/07/2014.

A Recorrente apresentou a cronologia dos fatos desde 30/11/2009 até 29/04/2014. Informa que em 10/02/2016 houve a transferência de titularidade do medicamento da Vitapan para a Vitamedic e as discussões para eleger um medicamento de referência continuaram sem sucesso e permaneceram nessa situação até a data do recurso. Neste contexto, a empresa se viu impossibilitada de se adequar às normativas da Agência, visto que não existia um medicamento de referência eleito pela Anvisa. Assim, apresentou nova cronologia de fatos de 09/2017 até 03/2020.

Informa que, caso o medicamento da Vitamedic seja definitivamente indeferido, o mercado ficará apenas com uma empresa para atender ao abastecimento do mercado, a DIFFUCAP. Desta forma, a recorrente entende que a Anvisa, como agência reguladora que tem como visão a promoção da saúde e regulação do mercado de medicamentos, não pode deixar o

mercado desabastecido já que estes são os únicos produtos que estão sendo comercializados no país.

A Recorrente considera que o medicamento tem se mostrado eficaz, seguro e sem desvios. Este medicamento está no mercado desde o ano 2000 e nestes 20 anos não foram relatadas ocorrências para a empresa relacionadas a desvios do produto, portanto apresenta uma resposta positiva e segura em farmacovigilância.

No que se refere à alteração da formulação, na qual se exigiria necessariamente um estudo de bioequivalência realizado em relação ao medicamento referência, a Recorrente entende que pode retornar à fórmula anteriormente registrada, sem prejuízos ao produto ou a população. Assim, o indeferimento do pós-registro legalmente concederia à empresa o direito de voltar à situação registrada.

Com relação ao perfil de dissolução comparativo, a Recorrente entende que a situação anteriormente registrada não seria passível de ser utilizada como comparador da alteração maior de excipiente, tendo em vista a ausência de medicamento de referência, tendo que aguardar a eleição do referência para a adequação do produto. Logo, o indeferimento do pós-registro propiciaria o retorno à situação registrada, sem prejuízo ao produto.

Em relação à estabilidade, de acordo com a legislação vigente à época, a empresa deveria ter apresentado 03 (três) lotes de estudos de longa duração, sendo que o primeiro na alteração e os demais após o deferimento pós-registro. Na época, informa que apresentou o primeiro lote, cumprindo o definido na RDC nº 48/2009, atendendo às normas de estabilidade e assegurando a qualidade do produto em questão.

Quanto às demais inconsistências geradas ao longo do processo, a Recorrente entende que, em razão da não eleição de um novo medicamento pela Agência, a empresa ficou prejudicada e, caso a Agência definisse um medicamento referência, a empresa teria condições de ter adequado o produto, visto que se prontificou a atender todas as normativas, tendo realizado inúmeras reuniões e formalizado o cronograma de execução de todos os estudos requeridos.

Diante disso, relata que apenas 02 (dois) medicamentos continuam com o registro ativo no sítio da Anvisa, e entende que a retirada do produto tenderá ao

desabastecimento do mercado. Visto que o medicamento é um dos mais vendidos e destinado a grande parcela da população, tem-se mostrado eficaz, seguro e sem ocorrências significativas, percebe-se que o cancelamento trará prejuízos para a população.

Por fim, considerando o Princípio da Razoabilidade, requer a análise dos fatos apresentados e a reconsideração do indeferimento dos recursos analisados.

2.4. Da análise do mérito

A principal alegação da Recorrente para a não apresentação dos estudos de bioequivalência requeridos para a adequação à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 134/2003 reside no fato da dificuldade de aquisição do medicamento referência e da eleição de novo medicamento de referência pela Anvisa, após a retirada do medicamento Nimotop da referida lista.

A Recorrente alega que “devido à ausência do medicamento referência, a empresa apresentou cronograma para realização dos estudos, com previsão de finalização entre agosto e novembro/2010”.

Ocorre que, em consulta à petição de renovação de registro, expediente nº 471644/10-2, a empresa apenas informa que os estudos de Equivalência e Bioequivalência farmacêutica entre o Miocardil e o Nimotop faziam parte do contrato de prestação de serviços entre a Vitapan Indústria Farmacêutica Ltda. (atual Vitamedic) e o Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas (ICF), apresentando o cronograma do estudo a ser realizado, com previsão de entrega dos relatórios ao patrocinador em dezembro/2010.

Em nenhum momento a empresa justificou, na referida petição, que a apresentação de um cronograma para realização dos respectivos estudos se deu em virtude da ausência do medicamento referência no mercado. Além disso, a empresa não apresentou documentação que, de fato, evidenciava a falta do medicamento de referência no mercado. Conforme exposto no Despacho de não retratação da GG MED, a fim de verificar a real disponibilidade do medicamento referência Nimotop no mercado, foi realizada consulta ao banco SAMMED, cujos dados revelaram que, em junho de 2010, data de protocolo da petição de Alteração Maior de Excipiente e da Renovação de Registro, e 07 (sete) meses após a assinatura do contrato para a realização do estudo de bioequivalência, o medicamento ainda estava sendo comercializado.

Adicionalmente, ressalta-se que a empresa deveria possuir o estudo de bioequivalência finalizado até o prazo da segunda renovação de registro após a publicação da RDC nº 134/2003, conforme estabelecido no art. 7º da referida Resolução:

Art. 7º Por ocasião da segunda renovação após 29/05/2003, os detentores de registros de medicamentos similares não isentos da prova de biodisponibilidade relativa deverão apresentar os resultados desta prova, com exceção dos produtos definidos nos arts. 8º e 9º, no formato proposto pelo GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA, anexo à Resolução RE nº 895/03 e suas atualizações.

§ 1º Nos casos previstos no caput deste artigo, a empresa estará desobrigada a submeter a este estudo o mesmo lote submetido à equivalência farmacêutica por ocasião da primeira renovação.

§ 2º Em casos excepcionais, em que os estudos de biodisponibilidade relativa não estiverem concluídos até a data do protocolo da renovação por razões independentes da ação da empresa, a renovação do registro poderá ser concedida.

§ 3º Na hipótese do parágrafo anterior deste artigo, a concessão da renovação dependerá da inclusão dos seguintes documentos na petição de renovação de registro:

I - relatório das medidas adotadas pela empresa como prova de intenção de cumprimento da nova legislação;

II - comprovante da data de entrada do teste no centro certificado; e

III - relatório do centro certificado com a justificativa do atraso e prazo de cumprimento.

§ 4º A renovação de registro nos casos do § 2º será concedida a título precário, podendo ser cancelada em função do resultado do teste.

Importante observar que a própria RDC previa, para casos excepcionais, a possibilidade de concessão da renovação de forma precária, caso o estudo de bioequivalência não estivesse concluído até a data do protocolo da renovação, por razões independentes da ação da empresa. Essa concessão dependia do cumprimento dos requisitos estabelecidos no § 3º, art. 7º da RDC nº 134/2003, o que, conforme verificado na petição de renovação de registro, não foi mencionado, tampouco comprovado pela Recorrente.

Assim, resta demonstrado que a empresa não cumpriu com o estabelecido no art. 7º da RDC nº 134/2003, independentemente das questões alegadas quanto à indisponibilidade do medicamento de referência. A discussão sobre o medicamento de referência aparece apenas em momento posterior ao protocolo da renovação de registro, no qual a empresa já deveria ter apresentado o estudo finalizado, conforme o próprio histórico apresentado no recurso administrativo em 2ª instância.

Ademais, desde a publicação da RDC nº 134/2003, a empresa já tinha o conhecimento da necessidade da adequação ao medicamento referência e da realização dos ensaios de bioequivalência. Assim, a empresa teve quase 7 (sete) anos para se adequar à referida Resolução. Dessa forma, não há que se alegar ausência do medicamento referência no mercado, tampouco a falta de eleição de novo medicamento referência, como justificativas para a revisão dos respectivos indeferimentos.

Quanto à preocupação da Recorrente em relação ao possível risco de desabastecimento, faço as seguintes considerações.

Em que pese a preocupação externada pela Recorrente com o possível desabastecimento do produto, **não foi apresentada por ela qualquer evidência sobre a importância terapêutica do produto e o possível impacto para a saúde pública** no recurso administrativo em 2ª instância. Ainda, a empresa notificou em 30/08/2022, por meio do expediente nº 4627753/22-5, a descontinuação temporária de fabricação do medicamento, considerando a intenção de realizar algumas adequações pós-registro. Nessa petição, a empresa afirma que **há medicamentos disponíveis no mercado para a mesma indicação terapêutica**, porém com princípios ativos diferentes. Portanto, infere-se que o produto já esteja indisponível no mercado por um tempo considerável, superior a um ano. Até o momento, a Quarta Diretoria não tem conhecimento de queixas relacionadas ao impacto sanitário da ausência do produto Miocardil para a população brasileira. Em outras palavras, além de não ter apresentado elementos concretos sobre o impacto da indisponibilidade do produto no mercado, demonstrou haver alternativas terapêuticas para suprir o possível desabastecimento, observando-se ainda que o produto parou de ser produzido há aproximadamente 15 meses.

Informou, ainda, que o medicamento não é destinado ao atendimento de Programas Públicos. A Recorrente também

não apresentou cronograma com previsão de reativação da fabricação do produto, uma vez que seria necessário o deferimento das petições pós-registro pela Anvisa. Até o momento, a empresa não notificou a reativação da fabricação do produto.

Adicionalmente, em audiência realizada entre a empresa e a Quarta Diretoria da Anvisa, no dia 06/03/2023, a Recorrente informou que apresentaria, na forma de aditamento ao recurso, informações relativas à importância terapêutica do produto. No entanto, até a presente data, não foi identificado na árvore do processo qualquer documento com tal comprovação.

A alegação de que o indeferimento da petição de Alteração Maior de Excipientes restituiria a situação anteriormente registrada também não modifica a análise ora realizada, uma vez que a condição anterior não comprovou a eficácia e segurança do referido produto, considerando a não adequação ao estabelecido no art. 7º da RDC nº 134/2003. Em outras palavras, o produto na formulação anterior não comprovou bioequivalência ao medicamento referência.

Por fim, a empresa não apresentou argumentos suficientes para justificar as inconsistências e não conformidades observadas no processo (Alteração do fabricante do fármaco; alteração nas metodologias de controle de qualidade e alteração no processo produtivo sem a devida protocolização; ausência de metodologias de controle de polimorfismo do fármaco; ausência de testes de estabilidade do insumo farmacêutico ativo nas condições preconizadas pela Orientação de Serviço Nº 02/2013-GGMED/ANVISA, de 1/2/2013; apresentação de perfil de dissolução comparativo com o medicamento de referência (estudo 051/2007 pd) em desacordo com o item V, 1.3 - c da RDC nº 310/2004). Portanto, tais itens permanecem como motivações para o indeferimento da petição de renovação de registro.

O recurso interposto pela empresa não comprovou que houve ilegalidade do ato e nem erro técnico no indeferimento da referida petição.

Assim, como não foram apresentados argumentos capazes de refutar os motivos dos indeferimentos apontados pela área técnica, entende-se não ser pertinente que o recurso, ora analisado, seja acolhido, mantendo-se as decisões proferidas nas instâncias anteriores.

3. **Voto**

Considerando o exposto, voto por **CONHECER E NEGAR PROVIMENTO** ao recurso de expediente nº 2092159/20-4.

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

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 11/12/2023, às 10:44, 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 **2706307** e o código CRC **CD8765F0**.

Referência: Processo nº
25351.900037/2023-85

SEI nº 2706307