

VOTO Nº 99/2019/DIRE3/ANVISA

Processo nº: 25351.650509/2015-63
Empresa: Accord Farmacêutica Ltda
CNPJ: 64.171.697/0001-46
Medicamento: capecitabina
Forma farmacêutica: comprimido revestido
Expediente nº: 0344781/19-2

Relator: RENATO ALENCAR PORTO

1. 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 para o produto capecitabina, comprimido revestido, protocolada sob expediente nº 0928681/15-1, em 19/10/2015.

A petição recebeu Priorização de Análise em 03/02/2017, dada pela Gerência-Geral de Medicamentos (GMED), segundo o expediente nº 0188729/17-7.

Após terem sido exaradas três Notificações de Exigência (uma pela Coordenação de Equivalência Terapêutica [Ceter] e duas pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos [GRMED]), a petição de registro foi indeferida em 09/07/2018, conforme publicação na edição 130/2018 do Diário Oficial do União (DOU), por meio da Resolução Específica (RE) nº 1.791 de 05/07/2018.

O indeferimento do pleito se deu pela reprovação do estudo multicêntrico de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa, código 725-10, realizado em pacientes oncológicos comparando capecitabina e o medicamento de referência Xeloda, enviado no Aditamento de Estudo de Biodisponibilidade Relativa ou Bioisenção expediente nº 1004224/15-5.

Conforme o Parecer Técnico nº 49/2018, elaborado pela CETER, o qual decidiu pela reprovação do estudo, houve falhas em sua condução, com grande número de desvios de qualidade e insatisfatória observação das Boas Práticas de Bioequivalência nas diferentes unidades de internação, demonstrando a fragilidade do sistema de Garantia da Qualidade e impactando negativamente a robustez dos dados gerados. Foram também apontados descumprimentos à Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 27/2012 na etapa analítica do estudo.

Diante da reprovação do estudo 725-10, a GRMED concluiu que não restara comprovada a intercambialidade entre o medicamento pleiteado e o medicamento de referência, e comunicou à empresa, o indeferimento da petição de registro por meio do ofício nº 0518746180, enviado em 09/07/2018 e lido em 10/07/2018. A GRMED anexou ao ofício o Parecer nº49/2018/CETER.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão em 08/08/2018, sob o expediente nº 0788357/18-9. Além de argumentar a favor da uniformidade dos procedimentos conduzidos nas diferentes unidades hospitalares e da segurança da normalização da dose de capecitabina administrada (citando exemplo de estudo suíço que também usou tal normalização), a empresa apresentou informações no recurso, que embora fossem tema da Notificação de Exigência nº1613349/17-8, não foram prestadas quando do seu cumprimento, como por



exemplo: o certificado do padrão interno (capecitabina-d11) contendo os dados previstos em norma; explicação sobre desvios de protocolo e sobre a escolha da ponderação $1/x^2$ na equação da resposta do instrumento à concentrações conhecidas do analito.

Com base no Memorando nº 61/2018¹, da Ceter, foi emitido o Despacho de Não Retratação nº 147/2018 pela área técnica em 25/09/2018. Segundo o Despacho, os desvios de protocolo e diferenças na utilização de medicação profilática demonstram a falta de uniformidade do desenho experimental e dos procedimentos em cada unidade. A área técnica também contra-argumentou sobre a normalização de dose da capecitabina, citando guias internacionais que preveem a manutenção da dose de tratamento do paciente, e apontando o risco de menor eficácia ao qual estes foram submetidos. Itens sobre a etapa analítica também foram refutados, citando que os argumentos deveriam ter sido apresentados quando do cumprimento da exigência.

Instituída em 11/12/2018, com a publicação da Resolução RDC nº 255 de 10/12/2018, a GGREC conheceu e avaliou em segunda instância administrativa o recurso expediente nº 0788357/18-9, decidindo por negar provimento a ele, decisão que consta publicada na edição 48/2019, do Diário Oficial da União, segundo o Aresto nº 1.256, de 11/03/2019.

A GGREC comunicou a referida decisão à empresa Accord Farmacêutica Ltda, por meio do Ofício nº 0251041193, de 20/03/2019, ao qual fora anexado o Voto nº 25/2019/CRES1/GGREC. No citado voto, o relator menciona que a alegação da empresa de que o estudo fora conduzido de acordo com o protocolo de pesquisa em todas as unidades hospitalares não poderia ser considerada diante do grande número de falhas no atendimento às Boas Práticas de Bioequivalência, detalhadamente relatadas nos itens 5.1.4, 5.1.5 e 5.1.6 do Parecer nº 49/2018/CETER.

Diante da decisão da GGREC a empresa Accord Farmacêutica Ltda, interpôs, em 16/04/2019, o recurso administrativo expediente nº 0344781/19-2 à Diretoria Colegiada. Nessa nova peça recursal, a recorrente não mais refuta críticas ao estudo de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa código 725-10, mas alega que caberia a aplicação da bioisenção para seu produto, já que a capecitabina foi incluída na lista de fármacos candidatos à bioisenção na Instrução Normativa (IN) nº 07/2014, a qual revogou a IN nº 04/2011, e permanece listada na instrução normativa vigente, IN nº 10/2016.

A empresa pontua que tanto seu produto como o de referência se desintegram rapidamente e que há no processo, dados de perfil de dissolução os quais demonstram que os dois produtos possuem dissolução muito rápida, o que atenderia ao critério de bioisenção constante no art.11 da RDC nº37/2011. A recorrente então conclui que, nesse contexto, a realização de um estudo de bioequivalência não seria necessária e o produto seria sujeito à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB).

Por fim, a empresa discorre sobre a importância da Anvisa na disponibilização de cada vez mais opções de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia, para que o acesso a medicamentos esteja garantido, e destaca que capecitabina é indicada para o tratamento de diferentes tumores e que quanto mais alternativas existirem no mercado, melhor será a concorrência entre os “players”.

¹ Memorando nº 61/2018/SEI/CETER/GESEF/GGMED/DIARE/ANVISA



Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 07/2019.

2. Análise

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.

Quanto ao mérito do presente recurso, nota-se que a argumentação da recorrente não se fundamentou em alegações que defendessem a qualidade do estudo de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa, código 725-10, o qual havia sido reprovado pela área técnica. A empresa inova na sua alegação baseando-se na ideia de que a própria realização do estudo não seria necessária uma vez que a capecitabina consta na lista de fármacos candidatos à bioisenção pelo sistema de classificação biofarmacêutica e que dados constantes na petição inicial seriam capazes de demonstrar a aplicabilidade da bioisenção.

Inicialmente, é importante ressaltar que assim como consta no Parecer nº 35/2018², da Procuradoria Federal junto à Anvisa, as submissões de pedido de registro perante à Agência devem estar revestidas de atributos como a especificação, a certeza e a determinação do pedido, conforme a aplicação subsidiária da Lei nº 13.105/2015. Tais atributos estabelecem os contornos objetivos da pretensão e interesse do requerente e representam a delimitação da atuação da administração pública.

Ainda segundo o referido Parecer, *“realizado o peticionamento, submetido o objeto da demanda sanitária em face da administração pública, não há como se alterar os contornos objetivos do processo administrativo porque os objetos sanitários são específicos (medicamento novo, medicamento inovador etc.), inclusive no que tange a questões outras como rotulagem, embalagem, nome etc”*.

Da mesma forma que a diferença entre requisitos específicos para categorias distintas de medicamentos impede uma alteração de assunto de petição, havendo em um mesmo assunto de petição diferentes vias regulatórias, cada qual com requisitos legais específicos, a alteração dessa via também não seria plausível.

No caso concreto, o que motivou a opção pela nova via regulatória, qual seja, a bioisenção baseada no SCB, foi a própria reprovação de documento que compõe a via escolhida anteriormente, o estudo de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa, tendo tal opção sido feita após o proferimento da decisão pela área técnica, e após, inclusive, o julgamento do recurso em segunda instância administrativa. Mesmo nas situações passíveis de juntada de documentos e adução de alegações [em que o conteúdo juntado não é requisito legal para a existência do processo e a alegação não altera o objeto do pleito], essas ações devem se dar antes da tomada de decisão. Segundo a Lei 9.784/1999:

² Parecer nº 35/2018/CCONS/PFANVISA/PGE/AGU



Terceira Diretoria

“Art. 38. O interessado poderá, na fase instrutória e antes da tomada da decisão, juntar documentos e pareceres, requerer diligências e perícias, bem como aduzir alegações referentes à matéria objeto do processo”. (grifo nosso)

Note-se que desde agosto de 2014, antes, portanto, do protocolo da petição inicial, a capecitabina estava na lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no SCB, e ainda assim a empresa optou por apresentar o estudo de Bioequivalência/Biodisponibilidade relativa no processo protocolado, ao invés de instruir o Aditamento de Estudo de Biodisponibilidade Relativa ou Bioisenção com os dados necessários para a avaliação da aplicabilidade da bioisenção.

Ainda que se considerasse a pertinência técnica da argumentação ora apresentada pela empresa, faz-se importante destacar que em consulta à documentação protocolada no processo nº 25351.650509/2015-63 não se verificou os requisitos necessários para a aplicação da bioisenção baseada no SCB, conforme a RDC nº 37/2011. Vejamos o que preconiza a norma no que tange à bioisenção pelo sistema de classificação biofarmacêutica:

Seção III - Da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

Art. 7º A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica é aplicável a medicamentos genéricos e similares, bem como a medicamentos novos (assim considerados apenas os previstos no parágrafo único do art. 3º desta Resolução) orais de liberação imediata que contenham fármacos presentes na Instrução Normativa nº 4 de 3 de agosto de 2011 que dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, formulados com excipientes que não apresentem impacto sobre a biodisponibilidade e que apresentem rápida dissolução in vitro.

Art. 8º A requerente deverá apresentar dados comprobatórios da alta solubilidade dos fármacos descritos na Instrução Normativa nº 4 de 2011 (...)

Art. 9º Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a 37 ± 1°C.

§ 1º Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento). (...)

§ 2º Deverá ser utilizado método para estudos de solubilidade em equilíbrio (shake-flask ou diagrama de fases).



Terceira Diretoria

§ 3º *Deverão ser utilizadas soluções tampão descritas preferencialmente na Farmacopéia Brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA.*

§ 4º *Deverá ser avaliada a estabilidade do fármaco em todas as condições experimentais, observando-se a duração total do estudo (comparação com o valor nominal em, no mínimo, três replicatas).*

§ 5º *O método de quantificação deverá ser capaz de diferenciar o fármaco de eventuais produtos de degradação.*

§ 6º *O pH deverá ser registrado no início e no final do experimento.*

(...)

Art. 11. A requerente deverá apresentar dados comprobatórios da rápida dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, ou seja, no mínimo 85% do fármaco deverão dissolver-se em até 30 minutos, em todas as condições testadas, tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento de referência.

Art. 12. A requerente deverá demonstrar a semelhança entre os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência sob todas as condições testadas.

(...)

Art. 13. A formulação do medicamento teste deverá conter excipientes bem estabelecidos para forma farmacêutica, via de administração e fármaco em questão, em quantidades compatíveis com a função que se pretende.

§ 1º *Recomenda-se que a formulação teste empregue os mesmos excipientes presentes na formulação do medicamento de referência.*

§ 2º *A requerente deverá apresentar informações acerca da função de cada excipiente, bem como justificativa da quantidade utilizada.*

§ 3º *Caso sejam utilizados excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade dos fármacos (como, por exemplo, sorbitol, manitol, maltitol, laurilsulfato de sódio, etoxilato de óleo de rícino, polissorbato 80 e outros), o medicamento teste deverá conter, no que diz respeito a esses excipientes, qualitativamente os mesmos do medicamento de referência e em quantidade compatível com a função pretendida na forma farmacêutica.*

(...) (grifo nosso)

Observa-se que embora somente possa ser pleiteada a bioisenção baseada no SCB para fármacos presentes na lista publicada na IN nº 10/2016 (ou nas instruções normativas anteriores a depender da data de protocolo), apenas a menção de um fármaco na referida lista não é um fator suficiente para assegurar por si só, a aplicabilidade da bioisenção.



Conforme observa-se no trecho da RDC nº 37/2011, acima transcrito, além ter o princípio ativo contemplado na lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no SCB, as empresas que pretendem obter a isenção de um estudo de bioequivalência devem demonstrar a alta solubilidade do fármaco minimamente em soluções com pH 1,2; 4,5 e 6,8, utilizando métodos específicos, demonstrar a estabilidade do fármaco nas diferentes condições experimentais, em soluções com diferentes pHs e utilizando método capaz de diferenciar o fármaco de eventuais produtos de degradação.

Ademais, deve haver dados comprobatórios da rápida dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica e da semelhança entre os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência sob todas as condições testadas. Deve haver dados de excipientes os quais demonstrem que suas funções e quantidades não causariam diferenças na biodisponibilidade do medicamento teste frente ao de referência.

No recurso administrativo a empresa alega que o processo protocolado para a petição de registro em tela possui dado comprobatório da dissolução muito rápida das formulações teste e referência, em consonância com a solicitação do art. 11 da RDC nº 37/2011, bem como possui dados de perfil de dissolução comparativo. A empresa apresenta a conclusão sobre o perfil de dissolução constante no processo, segundo a qual *“ambos medicamentos possuem substância ativa de alta solubilidade e a liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, portanto, o valor de F2 é apenas ilustrativo e os produtos são considerados semelhantes quanto ao perfil de dissolução, observando suas curvas de dissolução sobrepostas em quase todos os pontos”*.

Na consulta realizada à documentação submetida no processo nº 25351.650509/2015-63, observou-se que, de fato, constam dados sobre a solubilidade do fármaco (em diferentes pHs) e sobre a sua dissolução e perfil de dissolução, bem como sobre a função e quantidades dos excipientes. Todavia, além de não haver para todos os dados o detalhamento solicitado nos parágrafos dos artigos da seção III da RDC nº 37/2011, a avaliação da estabilidade do fármaco nas diferentes condições experimentais não consta no processo, contrariando o § 4º do art. 9º da RDC nº 37/2011.

A demonstração da estabilidade do fármaco nas diferentes condições experimentais é importante porque se o fármaco não é estável em um determinado pH, por exemplo, a avaliação da solubilidade por método de equilíbrio resta comprometida, e, por conseguinte, o atendimento ao art. 9º da RDC nº 37/2011 resta comprometido.

Diante do exposto, observa-se que não havia no processo, todos os dados previstos na RDC nº 37/2011 para a aplicação da bioisenção baseada no SCB. Quando do protocolo da petição inicial, a capecitabina já constava na lista de fármacos candidatos à bioisenção pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica e, portanto, quisera a empresa ter comprovado a intercambialidade entre o medicamento teste e referência por essa via, poderia tê-lo feito submetendo as provas elencadas na seção III da citada norma.

Iniciar uma reanálise do processo em tela no presente momento, diante de alteração de objeto motivada pelo indeferimento e sabendo-se que há requisitos necessários para a aplicação da bioisenção baseada no SCB que não constam no processo inicial feriria a regularidade da marcha processual, bem como corresponderia a admissão de processo sem o devido suporte fático, ou sem a devida materialização das condições previstas na RDC nº 37/2011.



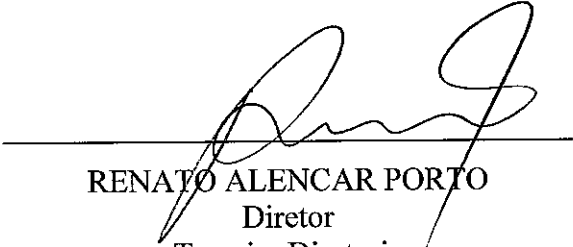
Terceira Diretoria

Ressalta-se também que não foi apresentado no recurso administrativo em tela qualquer argumento que defendesse a adequação do estudo de bioequivalência apresentado na petição inicial e alvo do indeferimento, permanecendo assim a conclusão aduzida em segunda instância administrativa, de que o indeferimento da petição de registro foi correto.

3. Voto

Pelos fatos e fundamentos expostos acima, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo.

Brasília – DF, 12 de setembro de 2019.



RENATO ALENCAR PORTO
Diretor
Terceira Diretoria
DIRE3/ANVISA