

**VOTO Nº 182/2020/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25000.028093/97-19

Expediente nº 1397714/20-8

Analisa recurso interposto sob expediente nº 1397714/20-8 pela empresa Diffucap-Chemobras Química e Farmacêutica Ltda em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC. Ausência de relatório de estudo de bioequivalência. CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto.

Empresa: Diffucap-Chemobras Química e Farmacêutica Ltda.

CNPJ: 42.457.796/0001-56

Relator: RÔMISON RODRIGUES MOTA

**1. DO RELATÓRIO**

Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 1397714/20-8 pela empresa Diffucap-Chemobras Química e Farmacêutica Ltda em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC[1], que decidiu negar provimento[2] ao recurso[3] que solicitava a reconsideração do indeferimento[4] da petição de Renovação de Registro de Medicamento Similar do produto Miconal[5], protocolado em 22/06/2011.

Não foi realizada exigência técnica para a petição. O indeferimento se deu por ausência de relatório de estudo de bioequivalência, apresentação de estudo de estabilidade com condições e parâmetros diferentes dos estabelecidos pela Resolução RE nº 1/2005 e ausência do relatório de produção.

Os motivos da reprovação da petição foram encaminhados, por meio de Ofício, em 18/11/2013, mesmo dia da publicação do indeferimento da petição no Diário Oficial da União.

A empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão citada em 27/11/2013, sob o expediente nº 1001989/13-8. Entendendo que a argumentação e a documentação peticionada no recurso foi insuficiente para reverter a decisão inicial de indeferimento, a Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR) emitiu o Despacho de Não Retratação, em 05/12/2013. A GGREC conheceu e avaliou em segunda instância administrativa o recurso, decidindo por negar provimento a ele, decisão que consta publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 23/04/2020[6].

A GGREC comunicou a referida decisão à empresa, por meio de Ofício[7], ao qual fora anexado o Voto nº 144/2020/CRES1/GGREC. Diante da decisão da GGREC a Diffucap-Chemobras, interpôs, em 04/05/2020, o recurso administrativo[8] à Diretoria Colegiada.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 103/2020.

**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. 8º 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 seu recurso de 2ª instância a empresa afirma que o medicamento está disponível no mercado desde 2001 e que vem renovando seu registro perante a ANVISA, no curso desses anos, até 18/11/2013, quando foi publicado o indeferimento da renovação do registro.

Declara que tinha conhecimento da ausência do estudo de bioequivalência na petição de renovação de registro de medicamento, e que apresentou Protocolo da realização deste estudo atendendo ao disposto tanto na RDC nº 134/2003, bem como a Lei 9.784/99 e a RDC nº 05/2014, que permitem a juntada de documentos relacionados aos estudos de biodisponibilidade relativa/Bioequivalência durante a fase recursal.

Esclarece que a empresa deu ciência à ANVISA dos trâmites processuais do estudo de bioequivalência, justificando os atrasos ocorridos, por motivos alheios à sua vontade.

Informa que, em fase recursal, realizou 03 (três) estudos de bioequivalência, sendo 02 (dois) estudos com etapas clínicas pela UNIFAC (protocolos 40/11 e 60/13) e 01 (um) pelo ICF (PBIO 032/14), apresentando resumo dos resultados em tabela anexada ao recurso.

A empresa argumenta que os resultados dos estudos constataam uma instabilidade gerada pelo próprio princípio ativo, que não se comporta de forma semelhante quando analisada sob a ótica da biodisponibilidade.

Alega que realizou 04 (quatro) estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução entre o Miconal e o medicamento referência, Sporanox, sendo todos aprovados. De acordo com a requerente, os ensaios realizados concluíram que os medicamentos em questão possuem a mesma forma farmacêutica; via de administração e as mesmas quantidades de princípio ativo, cumprindo, assim, os requisitos farmacopeicos e/ou os métodos validados sendo considerados equivalentes farmacêuticos.

A Diffucap solicitou em dezembro de 2016 à consultoria AC Statplus uma avaliação estatística em relação ao estudo PBIO 032/14, cujo resultado foi considerado não bioequivalente para o parâmetro Área Sobre a Curva (ASC), ultrapassando o limite em apenas 0,26%. A avaliação conclui que o cronograma de coleta de amostras do protocolo aprovado se estendia além do período recomendável, aumentando a variabilidade durante as coletas finais.

A recorrente defende que, excluindo as coletas finais, os dados na etapa estatística estariam dentro dos limites estabelecidos para bioequivalência e que não mediu esforços para atender aos requisitos regulatórios de bioequivalência, investindo mais de R\$1,3 milhões em 3 estudos. Registra que os resultados discrepantes verificados nos estudos realizados e diversas citações científicas apresentadas no recurso evidenciam a grande variabilidade do fármaco.

Argumenta que a CETER deve investigar e verificar comparativamente os resultados farmacocinéticos do medicamento referência frente aos diversos estudos de bioequivalência que constem no banco de dados da ANVISA para outros similares e genéricos em relação ao Sporanox.

Dessa forma, a empresa entende que não merece ser penalizada, visto que o medicamento é de grande aceitação, sendo considerado seguro, pois não foram identificadas notificações de efeitos adversos junto a pacientes durante todo o período de comercialização do medicamento.

### 4. DA ANÁLISE

Conforme o voto[9] da Gerência Geral de Recursos, dos três itens que determinaram o indeferimento, apenas um foi mantido. De acordo com a GGREC, os motivos relacionados ao estudo de

estabilidade e a ausência do relatório de produção poderiam ter sido sanados, à época do indeferimento, com a emissão de uma exigência técnica. No entanto, o retorno da petição de renovação à área técnica, para avaliação da documentação apresentada não foi possível, pois até a presente data a empresa não protocolou o estudo de bioequivalência.

Neste recurso, a recorrente informa que foram aprovados 04 (quatro) estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução entre o Miconal e o medicamento referência, Sporanox, e que a reprovação dos 03 (três) estudos de bioequivalência constata uma instabilidade gerada pelo próprio princípio ativo, que não se comporta de forma semelhante quando analisada sob a ótica da biodisponibilidade. De acordo com a empresa, os resultados discrepantes verificados nos estudos realizados e nas diversas citações científicas apresentadas no recurso demonstram a grande variabilidade do fármaco itraconazol.

Quanto à essas alegações, a Coordenação de Equivalência Terapêutica (Ceter) informou, após questionamento realizado por esta Diretoria, que pelo menos 5 estudos de bioequivalência peticionados por 5 empresas diferentes foram aprovados pela Anvisa. De acordo ainda com a Ceter, nenhuma outra empresa procurou a área para discutir dificuldades em se realizar um estudo de bioequivalência contendo itraconazol.

Esclareceu ainda que quanto maior a variabilidade de um fármaco, maior será a tendência de o resultado do estudo de bioequivalência apresentar um intervalo de confiança mais largo o que dificultaria sua aprovação. Para contornar tal situação a saída para a realização do estudo seria a inclusão de um número maior de voluntários no estudo. Afirma que é de conhecimento dos Centros de bioequivalência, que elaboram os protocolos e conduzem os estudos, que quanto maior for a variabilidade do fármaco objeto do estudo, mais participantes devem ser incluídos.

Esta Diretoria questionou, ainda, à Ceter qual é a orientação para realização do estudo de bioequivalência em casos de alta variabilidade do fármaco. A área informou que atualmente a alternativa prevista pela legislação brasileira é a inclusão de um número maior de voluntários no estudo. Acrescenta que, por ser tecnicamente aceitável, os Centros têm submetido protocolos para apreciação da Ceter contendo solicitação para ampliação do intervalo de confiança. Essa técnica de ampliação é denominada bioequivalência escalonada (scaled bioequivalence) e está descrita no guia de bioequivalência da OMS[10] de 2017, tendo sido abordado, também, no Guia anterior. De acordo com a área, tal proposta está sendo incorporada na revisão[11] do Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos publicado pela RE 1.170/2006.

Em relação à alegação da requerente de que o cronograma de coleta do protocolo aprovado se estendia além do período recomendável, aumentando a variabilidade nas coletas finais, e de que os dados verificados na etapa estatística estariam dentro dos limites estabelecidos para bioequivalência, a Ceter esclarece que quanto mais pontos de coletas forem realizados, mais representativo será o perfil farmacocinético obtido no estudo em relação aos usuários que realmente irão administrar o produto.

A área informa, ainda, que para a condução de estudos de bioequivalência é permitido que o cronograma de coleta seja finalizado em 72 horas em virtude de evitar a exposição dos voluntários do estudo a uma extensa coleta de sangue, tal permissão só é concedida em função da comodidade dos participantes do estudo. Sendo assim, o cronograma de coleta mais extenso é mais representativo, não fazendo sentido não utilizar os dados das coletas finais.

Dessa forma, como esclarecido pela Ceter, a variabilidade do fármaco não justifica a não apresentação do estudo de bioequivalência do medicamento, entendendo, assim, que não há razões para reformar a decisão da área técnica, pois a empresa até o momento não conseguiu comprovar a bioequivalência entre o Miconal e o medicamento referência.

## 5. VOTO

Diante de todo o exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto.

- [1] 13ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia 01/04/2020.
- [2] Voto nº 144/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
- [3] Expediente nº 1001989/13-8.
- [4] Publicado no Diário Oficial da União (DOU) em 18/03/2013, por meio da Resolução Específica (RE) nº 4.350, de 14/11/2013.
- [5] itraconazol, forma farmacêutica cápsula gelatinosa dura.
- [6] Conforme o Aresto nº 1.354 de 01/04/2020
- [7] Expediente nº 1064898204-CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA de 09/04/2020.
- [8] expediente nº 1397714/20-8.
- [9] Voto nº 144/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA
- [10] documento usado como referência no assunto (página 213):  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/trs1003\\_annex6.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/trs1003_annex6.pdf?ua=1)
- [11] art. 76 da consulta pública 760:  
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5740831/Consulta+P%C3%BAblica+n%C2%BA+760-2019.pdf/e7555e7d-f87d-4190-bb10-82ec5fd13e61>



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 04/11/2020, às 20:27, 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](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 **1184111** e o código CRC **BFCCEB94**.