

VOTO N. 008/2019-DIRE2
ITEM 3.3.6.3 ROP 003/2019

Processo nº: 25351.535439/2016-09

Expediente do recurso: 0393240/18-1

Área responsável: GGMED

Recorrente: CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

Pedido de Vista: Alessandra Bastos Soares

Ementa. Recurso administrativo contra o indeferimento da petição de Registro pela via de desenvolvimento individual do medicamento referente ao produto biológico Kollagenase com Cloranfenicol (colagenase + cloranfenicol), pomada dermatológica.

1. Relatório

01. O presente voto se refere ao retorno do pedido de vista do recurso administrativo expediente número 0393240/18-1, interposto pela empresa “Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda”, em razão do indeferimento do registro de produto pela via de desenvolvimento individual do biológico Kollagenase com Cloranfenicol (colagenase + cloranfenicol), pomada dermatológica.

02. O recurso foi relatado pelo Diretor Fernando Mendes na ROP 025/2018, de 20/11/2018, ocasião em que proferiu o Voto nº 151/2018/DSNVS/ANVISA, concluindo por *CONHECER do recurso e DAR PARCIAL PROVIMENTO, sobrestando a decisão recorrida e retornando os autos à área técnica para que a Gerência Geral de Medicamentos juntamente com a Gerência Geral de Monitoramento providenciem a realização de evento técnico/científico, com amplo debate e participação social, com o objetivo de discutir a racionalidade do uso tópico dos medicamentos para o tratamento de lesões cutâneas com associação de cloranfenicol.*

03. Considerando que o histórico e motivos de indeferimento foram discorridos pelo Diretor Relator, sucintamente relembrarei a motivação do indeferimento, objetivando facilitar a compreensão e avaliação dessa Diretoria Colegiada.

04. O argumento central em discussão passa pela i) *a ausência de demonstração do benefício e da racionalidade do uso da colagenase em associação com o princípio ativo cloranfenicol, ante a ausência de estudos clínicos*; e ii) *a ausência de dados da literatura que justifiquem tal associação*.

05. A recorrente alega no recurso que a petição de registro em questão compreenderia unicamente a alteração da colagenase de origem internacional para a colagenase de origem nacional (desenvolvida e produzida pela Cristália). Assim, não haveria o que se questionar quanto à eficácia e à segurança desse agente desbridante.

06. A empresa afirma, também, que para o produto Kollagenase cloranfenicol foi juntado o mesmo Relatório de Experimentação Terapêutica (RET), apresentado para o produto Kollagenase, aprovado pela Anvisa (Resolução nº 1009 de 20/04/2016, publicada em 25/04/2016) e que igualmente tem o Brasil como local de fabricação.

07. Importante destacar que na Anvisa já existe registro de outro produto, da mesma empresa, com o mesmo nome comercial e idênticos princípios ativos (ou seja, Kollagenase com cloranfenicol) com validade até Nov/2021 – Processo nº 25991.009166/80. A única diferença é que a colagenase atualmente utilizada na fabricação do produto é produzida pela HealthPoint nos Estados Unidos da América (EUA).

08. A partir do desenvolvimento pela empresa recorrente de novo ativo colagenase na planta de bactérias anaeróbicas, utilizando a cepa T248, pretendeu a Cristália substituir o atual registro do Kollagenase com cloranfenicol, via cancelamento do registro mais antigo, mantendo-se o nome comercial.

09. A princípio, a empresa cogitou que a alteração proposta para o produto Kollagenase com cloranfenicol se configuraria como uma alteração de local de fabricação do princípio ativo. No entanto, a condição apresentada pela empresa não está prevista na RDC nº 49/2011, tornando necessária a solicitação de um novo registro, de acordo com a RDC nº 55/2010.

10. O Relator destacou que há outro produto registrado na Anvisa com as mesmas características da associação em discussão (colagenase + cloranfenicol): o Iruxol, pomada dermatológica, do Abbot Laboratórios do Brasil Ltda, registrado desde Janeiro de 1974. Além, evidentemente, da própria Kollagenase com cloranfenicol, da Cristália, registrada desde Dezembro de 1981.

11. De posse dessas informações, o Relator concluiu que se deve:

“(...) discutir a racionalidade do uso tópico dos medicamentos para o tratamento de lesões cutâneas com associação de cloranfenicol, no qual devem minimamente ser observados:

*a) racionalidade do uso tópico das associações de cloranfenicol em medicamentos, com a recomendação técnica fundamentada de manutenção ou retirada do cloranfenicol desses medicamentos; e
b) o perfil de resistência antimicrobiana em medicamentos contendo cloranfenicol associado para o tratamento de lesões cutâneas”.*

12. Adicionalmente, recomendou:

“(...) que as decisões sobre a racionalidade ou não da associação devam ser tomadas a partir da submissão do tema a Consulta Pública, utilizando-se como modelo, no que couber, o procedimento de reavaliação de agrotóxico. A partir do resultado dessas ações, caso a decisão seja pela retirada do cloranfenicol da associação, estabelecer prazo para que as empresas adequem a formulação de seus medicamentos, com a supressão do ativo. Em caso contrário, sendo a decisão pela manutenção da associação, este processo deve ter a análise do pedido de registro do medicamento Kollagenase com cloranfenicol® reaberta pela GPBIO/GGMED, permitindo-se que a empresa requerente junte novas informações e dados no dossiê que fundamentou o pedido de registro”.

13. Eis breve relato. Passo a minha análise.

2. Análise

14. Não me sinto confortável em acompanhar, integralmente, o cuidadoso voto do Diretor Fernando Mendes, pelos motivos que passo a expor.

15. O produto em questão se encontra no mercado brasileiro, conforme já mencionei no relatório, desde **Dezembro de 1981**, sendo, portanto, comercializado desde a década de oitenta pela **mesma empresa, com o mesmo nome comercial e, principalmente, com os mesmos princípios ativos.**

16. A intenção da empresa **é uma só:** *substituir o produto registrado atualmente pelo novo produto, mantendo-se todas as características mencionadas: nome comercial, indicações e modo de uso.*

17. O que se busca é somente a alteração do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), o qual atualmente é fornecido por uma empresa americana (Health Point). A Cristália pretende fabricar o novo produto com o IFA colagenase T248, obtido a partir de uma nova cepa isolada da biodiversidade brasileira.

18. O Parecer Técnico da GPBIO/GGMED apresenta, no meu entendimento, dado relevantíssimo para que essa substituição seja favorecida, qual seja: **a ausência de insumos de origem animal.** A Cepa T248 elimina o risco potencial da ocorrência de encefalite bovina espongiforme, o que não se pode afirmar em relação ao IFA hoje utilizado.

19. Não obstante a eliminação desse risco para os usuários do produto, a GPBIO informa – segundo os relatórios periódicos de farmacovigilância dos produtos registrados (Kollagenase (Pomada Dermatológica), Kollagenase com cloranfenicol (colagenase + cloranfenicol pomada dermatológica) e GinoKollagenase (colagenase + cloranfenicol via vaginal), referentes ao período de **01/04/2011 a 31/03/2016**, que:

- 1) Na revisão dos dados de segurança, **NÃO houve relatos de eventos adversos graves**, sendo grande parte com causalidade possível e com sinais/sintomas listados em bula e literatura, ou seja, **eventos esperados**;
- 2) A maioria dos eventos foram relacionados à hipersensibilidade, ainda assim, com baixíssima incidência. Foi estabelecida uma estimativa de **0,00015%** de evento adverso para produto Kollagenase com cloranfenicol e **0,00219%** para o produto GinoKollagenase.

20. Dessas duas afirmativas, ainda que se considere possível a subnotificação, pode-se afirmar que a incidência é (para não dizer INEXISTENTE) baixa e **NÃO** altera o perfil de segurança do produto.

21. Aliado a esses fatos, destaco do Parecer Técnico que a relação área/atividade da colagenase produzida pela Cepa T248 é semelhante à da colagenase presente no produto Iruxol. Assim, considerando que a concentração de cloranfenicol nas duas pomadas é a mesma, a GPBIO inferiu que a eficácia desses produtos pode ser semelhante.

22. Todos esses fatos devem ser avaliados e deliberados por essa Diretoria Colegiada, isso porque a missão precípua dessa Agência foi cumprida, uma vez que se verificou a segurança, a eficácia e a qualidade do produto em debate. O que parece não estar sendo levado em consideração por esse colegiado é o fator acesso.

23. Ainda que parcialmente, portanto, é possível concluir que as evidências garantidoras pela segurança, eficácia e a qualidade do produto em debate, harmonizam com a missão precípua dessa Agência.

24. O que parece não estar sendo levado em consideração por esse colegiado é o “**FATOR ACESSO**”, muito bem ressaltado pelo ex-Diretor Gonzalo Vecina no evento de comemoração dos vinte anos dessa Agência, como forma de evidenciar o problema de

gestão na administração pública, **em especial na saúde**, cuja criticidade é notória pela complexidade de seus arranjos produtivos.

25. Já amadurecemos nos quesitos que mencionei. Mas, ao que parece, não atingimos a maturidade necessária para darmos o próximo passo, qual seja, **garantir o maior acesso possível da população a medicamentos, produtos e tratamentos existentes, sem comprometer qualidade, segurança e eficácia.**

26. É em busca desse paradigma assistencial, mais voltado para a promoção da saúde e para a ação intersetorial que devemos ir. Quero dizer, não compete, por exemplo, a nós impedirmos o ingresso de produtos sob o argumento de que o uso indiscriminado poderá, por exemplo, desenvolver a resistência antimicrobiana. A verdade é que compete ao profissional que prescreve, diante do quadro clínico do paciente, indicar ou não determinado tratamento com vista a responsabilidade que lhe compete.

27. Nós, enquanto Diretoria Colegiada, devemos **“atingir”** (*no sentido de ir até*) aos limites da nossa atuação, fato que implica, no meu entendimento, apostar em uma visão mais ampla do gerenciamento do risco sanitário, do acesso da população e, ainda, das consequências mercadológicas.

28. Isso porque a manutenção do indeferimento resultará, como causa reflexa, a revisão dos demais medicamentos registrados que possuem a mesma indicação e com o cloranfenicol em associação. Estamos falando de medicamentos com mais de **40 anos** em uso no Brasil, regularmente registrados na Anvisa e que contemplam o uso tópico do cloranfenicol em associação com colagenase e outros fármacos.

29. A título de exemplo, cito os seguintes produtos:

- i) **Fibrinase com cloranfenicol** (desoxirribonuclease + fibrinolisinase + cloranfenicol), pomada dermatológica, registrado pela empresa Cristália desde **Julho de 1986**;

- ii) **Regencel** (acetato de retinol + aminoácidos + metionina + cloranfenicol), pomada oftálmica, registrado pela empresa Latinofarma Industrias Farmacêuticas Ltda desde Agosto de 2001;
e
- iii) **Regenom** (acetato de retinol + aminoácidos + cloranfenicol + levometionina), pomada oftálmica, registrado pela empresa União Química Farmacêutica Nacional S/A desde Janeiro de 2001.

30. Concordo com o Diretor Fernando no que toca a necessidade de realizarmos um evento técnico-científico quanto à racionalidade terapêutica dessas associações.

31. Porém, duas situações me deixam desconfortáveis nesse caso. Primeiro, sabemos que a revisão de uma classe terapêutica leva tempo, o qual é indefinido. Segundo, ao permitir a continuidade de comercialização de um produto no mercado com os mesmos princípios ativos associados, enquanto impeço o ingresso de outro idêntico, estaríamos (*ainda que hipoteticamente*) interferindo no princípio da livre concorrência, para não dizer, colaborando para a criação de uma reserva de mercado.

32. Diante dessas situações nos cabe uma reflexão: *devemos, então, retirar todos os produtos do mercado que se encontram em situação semelhante?*

33. Penso que não.

34. A verdade é que não temos dados científicos suficientes sobre o benefício dessa associação, mas possuímos profissionais e pacientes que utilizam esses produtos há mais de quatro décadas, sem quaisquer eventos adversos que pudessem, minimamente, colocar em xeque os requisitos de segurança, qualidade e eficácia.

35. Assim, a prática clínica se encontra sedimentada, de tal forma que, a própria Recorrente, como medida de pós-registro, comprometeu-se a realizar um estudo prospectivo (Fase IV) para confirmar os resultados já apresentados.

36. Ora, não reverter o indeferimento do registro, sabendo que os requisitos elementares estão resguardados, as informações de pós-mercado indicam a inexistência de risco e os prescritores – a quem, em grande parte, compete a responsabilidade com relação à resistência antimicrobiana, que continuam a recomendar o seu uso, é diminuir as possibilidades terapêuticas. **É restringir o acesso.**

37. Mais do que isso: é não perceber a necessidade de voltarmos a nossa atenção para a realidade. É continuarmos olhando para a letra fria do papel ou da norma, desconsiderando a experiência cotidiana, o uso continuado daquilo que nós registramos. O pré-mercado continua sendo imprescindível, mas somente faz sentido se, e somente se, aliarmos ao pós-mercado.

38. Dessa forma, seja porque os **requisitos basilares de todo e qualquer medicamento** sob o crivo dessa Agência (segurança, qualidade e eficácia) se encontram, no mínimo, **mitigados pela comercialização por décadas e pelo uso clínico continuado sem quaisquer eventos adversos**; seja porque compete a essa Agência **garantir o amplo acesso** a população de produtos e tratamentos; seja porque a área técnica afirmou que a **ausência de insumos de origem animal constituiu uma vantagem de substituição da collagenase americana pela T248 da biodiversidade brasileira**; seja porque **violaria o princípio da isonomia** manter outro medicamento que associa princípios ativos idênticos no mercado, enquanto questiono a racionalidade do produto ora em debate; seja porque não podemos contribuir para eventual **violação ao princípio da livre concorrência** ou colaborar para a existência de uma **reserva de mercado**; seja porque **competete ao profissional da saúde**, de fato, **prescrever com responsabilidade**, inclusive considerando a potencialidade de contribuir para a resistência antimicrobiana; seja porque entendo que **se faz necessário amplo debate**, cujos resultados e informações poderão, em definitivo, fundamentar a decisão dessa Agência sobre a classe terapêutica, **penso que DEVEMOS decidir pela manutenção da comercialização do medicamento.**

3. Voto

39. Considerando o exposto, **NÃO** acato o Parecer nº 220/2018 da COREC/GGMED, e, com o devido acatamento ao **VOTO** nº 151/2018/DSNVS/ANVISA, proferido pelo Diretor Relator Fernando Mendes Garcia Neto, **VOTO** por **CONHECER** e **DAR PROVIMENTO** ao recurso, retornando o processo à área técnica para que seja possibilitado o registro do medicamento até que se finalize a discussão referente à classe terapêutica de medicamentos de uso tópico em associação com cloranfenicol.

40. Assim como constante no Voto do Diretor Relator, determino que a GGMED, juntamente com a Gerência Geral de Monitoramento (GGMON), providencie a realização de evento técnico/científico, com o objetivo de discutir a racionalidade do uso tópico dos medicamentos com associação de cloranfenicol, no qual devem minimamente ser observados:

- a) a racionalidade do uso tópico das associações de cloranfenicol em medicamentos, com a recomendação técnica fundamentada de manutenção ou retirada do cloranfenicol desses medicamentos; e
- b) o perfil de resistência antimicrobiana em medicamentos contendo cloranfenicol associado para o tratamento de lesões cutâneas.

41. Determino, ainda, que a GGMED, juntamente com a Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP), providencie a realização de ampla revisão bibliográfica sobre a racionalidade do uso tópico de medicamentos que contenham cloranfenicol na associação.

42. Por fim, gostaria de frisar a importância da contribuição **TEMPESTIVA** das áreas nos casos dos recursos administrativos, a fim de subsidiar a elaboração dos votos e, consequentemente, essa Diretoria Colegiada no processo de tomada de decisão. Isso

porque em 18/01/2019 a minha assessoria encaminhou, via SEI, questionamentos à SCMED e a GFARM, os quais, até o presente momento, não foram respondidos.

43. É como voto, Senhor Presidente.

Alessandra Bastos Soares
Diretora da Segunda Diretoria – DIRE2