

**VOTO Nº 49/2020 – DIRE5
ITEM 3.3.1.1
ROP 8/2020**

Recorrente: União Química Farmacêutica Nacional S/A

Nº do processo: 25992.019461/75

Produto: Derms (tiabendazol + sulfato de neomicina)

Assunto da petição indeferida: Renovação de Registro de Medicamento

expediente do recurso em 2ª instância: 0076292/20-0 de 08/01/2020

Ementa: Recurso Administrativo contra Indeferimento da Renovação de Registro do medicamento Derms.

1. Relatório

Trata-se de análise do recurso interposto sob expediente nº 0076292/20-0 pela empresa União Química Farmacêutica Nacional S/A, em face da decisão em 2ª instância da Gerência-Geral de Recursos - GGREC publicada por meio do Aresto nº 1.328 em 09 de dezembro de 2019 de conhecer e negar provimento ao recurso administrativo protocolado sob expediente nº 0896843/12-8, referente ao indeferimento da renovação de registro do medicamento Derms (tiabendazol + sulfato de neomicina). Segue o histórico abaixo.

Em 04/10/2005, a empresa protocolou o assunto Renovação de Registro do medicamento, sob o expediente nº 439521/05-2, para a qual foram emitidas duas Notificações de Exigência. Tal petição foi objeto de Revalidação Automática.

Em 11/10/2010, a empresa protocolou novamente o assunto Renovação de Registro de medicamento, sob o expediente nº 856161/10-3. Tal petição foi analisada e indeferida por meio da RE nº 4.508 de 19/10/2012, publicada no DOU em 22/10/2012.

A petição de Renovação de Registro foi indeferida pelas seguintes razões: a empresa não comprovou a racionalidade da associação entre o tiabendazol e sulfato de neomicina no tratamento das patologias descritas em bula, que é exigido para medicamentos similares únicos de mercado; não foi apresentado estudo de equivalência farmacêutica, uma vez que não há medicamento de referência; e a empresa fabricante União Química Farmacêutica Nacional S/A não possuía CBPF válido e encontrava-se com o status de EM EXIGÊNCIA, de acordo com o banco de dados da Gerência Geral de Inspeção, em consulta realizada em 05/04/2012.

Na sequência, em 01/11/2012, a empresa protocolou o recurso administrativo sob expediente nº 0896843/12-8.

Em seu recurso a recorrente alega que a eficácia isolada destes fármacos já foi demonstrada, e é racional que sua associação seja útil no tratamento da larva migrans, uma vez que ela é frequentemente associada a infecções bacterianas, causada pelo prurido na região afetada. Desse modo, o tiabendazol atuaria no combate da larva migrans, enquanto o sulfato de neomicina agiria sobre a infecção bacteriana associada na área da lesão.

A empresa entende que a associação das duas substâncias aumenta a eficácia do tratamento, através de mecanismos de ação diferentes, mas que atendem ao mesmo diagnóstico, sem, no entanto, aumentar sua toxicidade.

A recorrente ressalta que o medicamento está disponível à população brasileira desde 1976 e que, conforme relatório periódico de farmacovigilância encaminhado referente aos últimos 5 anos, não há dados que possam contestar a segurança e a eficácia dessa associação, disponível à população há mais de 35 anos.

Alega ainda que as exigências relativas à petição de renovação de registro foram cumpridas adequadamente, apresentando-se todos os testes, documentos e justificativas de modo a cumprir com o que determina a legislação vigente.

A área técnica não retratou sua decisão e o recurso seguiu para análise em 2ª instância.

Em 11/12/2019, a Coordenação Processante - CPROC enviou à recorrente os fatos que motivaram o não provimento do recurso, por meio do Ofício nº 3424346191-CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA, que foi lido pela empresa no dia 12/12/2019.

O único item que permaneceu como motivo do indeferimento foi a não comprovação da racionalidade da associação em questão, tiabendazol + sulfato de neomicina.

Em 08/01/2020 a recorrente interpôs recurso em 2ª Instância, sob o expediente nº 0076292/20-0 que passou a análise.

2. Análise

O medicamento DERMS é composto por duas substâncias ativas, o tiabendazol (parasiticida) e o sulfato de neomicina (antibiótico aminoglicosídeo) e apresenta-se na forma farmacêutica de pomada dermatológica, sendo indicado para o tratamento da larva migrans.

No pedido de Renovação de 2005 protocolizado sob expediente nº 439521/05-2 a empresa justificou a ausência dos estudos de Equivalência Farmacêutica conforme transcreto a seguir:

"Esclarecemos que o produto supracitado é um medicamento similar único no mercado, portanto não existe um produto de referência para ser comparado com o nosso produto. Esclarecemos também que, conforme Resolução RDC nº 134/2003, não é necessário enviar relatório de equivalência farmacêutica nesses casos."

Nessa ocasião, ela mandou cópia de artigos científicos com a intenção de renovar o Derms como medicamento similar único de mercado, nos termos da RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, que trata da adequação de medicamentos similares disponíveis no mercado:

Art. 6º Por ocasião da primeira renovação, os detentores de registros de medicamentos enquadrados como similares, únicos no mercado (exceto os produtos que hoje estão registrados como novos e os já definidos como referência), cujo vencimento dar-se-á após 1º de dezembro de 2004, deverão apresentar, sob forma de complementação de informação, relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica (fase III) ou dados de literatura que comprovem a eficácia e segurança, através de estudos clínicos publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts). No caso de combinações de princípios ativos diferentes em uma mesma forma farmacêutica, ou duas ou mais apresentações em uma mesma

embalagem, para uso concomitante ou seqüencial, o proponente deve apresentar justificativa de sua rationalidade.

§ 1º O enquadramento dos produtos conforme o caput deste artigo assegura a não apresentação de testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa e destaque no Compêndio de Bulas de Medicamentos da ANVISA.

Durante a análise foram emitidas duas exigências e o produto foi objeto de Revalidação Automática.

Já no pedido de Renovação de 2010, protocolizado sob expediente nº 856161/10-3, a empresa enviou a seguinte justificativa para ausência dos estudos de equivalência farmacêutica:

"Esclarecemos que foi solicitada indicação de medicamento de referência para o produto supracitado no dia 25/08/2010, entretanto, até o momento, não houve inclusão na Lista de Medicamentos de Referência da ANVISA. (...)"

Além disso, enviou justificativa para a ausência de ensaios clínicos conforme se segue:

"O envio do relatório de ensaios clínicos só se aplica a produtos que se enquadram como Similares Únicos no Mercado. Esclarecemos que existem outros produtos similares disponíveis no mercado e que foi solicitada indicação de medicamento de referência para o produto supracitado no dia 25/08/2010, entretanto, até o momento, não houve inclusão na Lista de Medicamentos de Referência da ANVISA."

Tal pedido de Renovação foi analisado e foi requerido à empresa por meio da Notificação de Exigência nº 264439/12, dentre outras informações:

1. *A empresa deverá comprovar que a associação tiabendazol e sulfato de neomicina é racional. Para tanto, deverá apresentar estudos clínicos feitos pela empresa ou estudos publicados em revistas indexadas que comprovem a eficácia, benefício e segurança do tiabendazol + neomicina associados (em relação aos princípios ativos isolados), na forma farmacêutica pomada, no tratamento das patologias constantes no item "indicações" da bula do medicamento.*
2. *Enviar dados sobre os aspectos farmacocinéticos especiais do tiabendazol e da neomicina (uso pediátrico, geriátrico, na gravidez e puerpério, entre outros).*
3. *Enviar dados sobre a interação medicamentosa efetivamente estudada e potencial.*

Como pode ser observado, na primeira Renovação a empresa justificou a ausência dos estudos de equivalência farmacêutica porque o produto seria similar único no mercado, e na segunda renovação “mudou” seu enquadramento para medicamento similar e justificou a ausência dos estudos de equivalência devido a não eleição de medicamento de referência pela Anvisa. Destaca-se que a primeira Renovação é o momento que a RDC nº 134/2003 define como aquele em que a empresa deverá decidir em qual categoria seu produto se enquadra.

Não foi informado no pedido de Renovação de 2010 o expediente por meio do qual foi feito o pedido de indicação de medicamento de referência e no recurso a empresa não relata esse histórico, construindo sua defesa como se a Anvisa tivesse negligenciado os dados clínicos apresentados para o seu produto, o que não é fato, como veremos a seguir.

Conforme relatado, a área técnica comunicou à empresa, por meio Notificação de Exigência nº 264439/12, que não havia medicamento de referência para o seu produto, que os artigos até então apresentados

eram insatisfatórios para comprovação da rationalidade da associação e oportunizou a adequação da documentação pela empresa.

A decisão pelo indeferimento da petição foi comunicada à empresa por meio do Ofício nº 0718425/12-5, de 04/09/2012, tendo como motivação principal a não comprovação da rationalidade da associação, o que estaria em desacordo com o Art. 6º RDC nº 134/2003.

De acordo com a área técnica foram apresentados 18 (dezoito) artigos, no entanto, nenhum faz referência ao uso concomitante dos ativos. Os artigos apresentam resultados decorrentes do uso isolado do tiabendazol ou de neomicina ou ainda nem faz referência ao tratamento da larva migrans cutânea. Em um deles, é citado que “*a neomicina tem sido amplamente utilizada para aplicação tópica em várias infecções da pele e das mucosas causadas por microrganismos sensíveis a este fármaco. Mas esse tratamento não erradica as bactérias da lesão*”. Em outro, cita que a neomicina é um comum causador de dermatite de contato em crianças. Portanto, não foi possível a comprovação da eficácia, benefício e segurança do tiabendazol e sulfato de neomicina associados.

Segundo a área, analisando as alegações da recorrente, é fato comprovado cientificamente que a substância ativa tiabendazol é eficaz no tratamento da larva migrans. Também é inegável a eficácia do sulfato de neomicina contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. No entanto, a recorrente não apresentou evidências científicas que comprovassem a eficácia, segurança e algum benefício do uso dessas substâncias associadas, que seria a rationalidade da associação.

Que pelos estudos apresentados, ficou claramente evidenciado a utilização do tiabendazol isolado no combate à larva, atendendo de modo satisfatório ao tratamento, eliminando por completo o parasita e qualquer infecção secundária que porventura vier existir. A recorrente equivocou-se quando disse: “...esta associação aumenta a eficácia do tratamento, através de mecanismos de ação diferentes, mas que atendem ao mesmo diagnóstico ...”. Sabe-se que os mecanismos de ação das substâncias são totalmente diferentes, pois o tiabendazol age sobre o parasita e a neomicina age sobre a bactéria, dessa forma, não deve alegar em aumento da eficácia do tratamento sem comprovação por meios de dados científicos.

Além disso, que apesar de ser um medicamento único no mercado não seria justificável expor o paciente a um antibiótico, mesmo a neomicina tendo baixa absorção pela pele, se o tratamento com o tiabendazol isolado se mostra altamente eficaz.

Portanto, não há que se falar que a área técnica não considerou as provas apresentadas pela empresa para fins de comprovação da rationalidade da associação.

Cabe reforçar que existem outros medicamentos registrados contendo o tiabendazol isolado para a indicação em questão, até mesmo da própria empresa detentora do Derms, o Foldan e o Thiaben, em cujas bulas do profissional de saúde constam resultados de eficácia de 98%.

Destaco que em consulta a base de dados Pubmed (termos: "Thiabendazole"[Mesh]) AND "Neomycin"[Mesh]) e Cochrane, esta Diretoria não encontrou nenhum estudo com as duas substâncias associadas para uso em humanos. No total, sem aplicação de nenhum filtro quanto ao tipo de estudo, foram encontrados 5 resultados, dois deles referentes a revisões acerca da eficácia da associação (nome comercial internacional Tresaderm) para uso veterinário, em cachorros e gatos.

No que se refere aos dados de comercialização, em consulta ao IMSpmb verificou-se que há outros medicamentos no mercado com a mesma indicação.

Ressalta-se que, durante o trânsito e julgamento do processo não foi apresentada nenhuma evidência que corroborasse com as alegações da empresa, quer fosse por meio de dados de literatura ou por estudos conduzidos pela própria empresa.

Destaco também que a adequação dos similares únicos de mercado está prevista desde 2003 pela RDC nº 134/2003 e que a empresa **optou** por manter a associação das duas substâncias e manter o enquadramento produto como similar único de mercado, ao invés de reenquadrá-lo como medicamento novo apresentando as provas específicas para essa categoria, ou adequá-lo como similar, apresentando os testes de equivalência farmacêutica, com a possibilidade, inclusive, de manter a marca Derms.

Enquanto o enquadramento como medicamento como novo o tornaria potencial candidato a Lista de Medicamentos de Referência, possibilitando o registro de outros produtos similares e genéricos a ele, a adequação como similar o colocaria concorrendo com outros medicamentos com mesmo princípio ativo e concentração. No entanto, a escolha da empresa foi manter o status do produto como similar único de mercado já ciente das provas necessárias para tal.

É importante ter em mente que o similar único adequado, ou seja, aquele que cumpriu com os requisitos da legislação, pode se tornar medicamento de referência, viabilizando a inserção no mercado de cópias a ele que não precisariam mais comprovar racionalidade da associação. Por isso a RDC nº 134/2003 preconiza a apresentação de comprovação científica de eficácia e segurança para esses medicamentos, bem como, a demonstração da racionalidade para as associações.

Quanto a alegação da empresa de que o produto está há mais de 35 anos no mercado, além de existir outros medicamentos com a mesma indicação, considero que a empresa teve tempo suficiente para providenciar a documentação necessária para adequação do produto e não o fez.

Nessa esteira, não vislumbro razão para o pedido da empresa de retorno do processo para a GGMED.

3. Voto

Desse modo, considerando a ausência de comprovação científica da racionalidade do uso da associação, que há outras opções terapêuticas comprovadamente seguras e eficazes para a mesma indicação, NÃO DOU PROVIMENTO ao recurso nº 0076292/20-0.

26/05/2020

Marcus Aurélio Miranda de Araújo
Quinta Diretoria

