

VOTO Nº N° 86/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Recorrente: Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica

CNPJ nº 00.394.429/0099-14

Processo: 25000.030212/98-20

Expediente do recurso: 4539175/20-3

Julgamento de recurso de segunda instância expediente nº 4539175/20-3 interposto em face de indeferimento da petição de Renovação de Registro de Medicamento do medicamento LAQFA - pirazinamida, comprimidos, 500 mg, processo nº 25000.030212/98-20, expediente nº 658072/08-6 – ausência de perfil de dissolução comparativo, ausência de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência em desacordo com a RDC 134/2003.

Área responsável: GQMED/GGMED

Relator: MEIRUZE SOUSA FREITAS

1. Relatório

Cuida-se de recurso administrativo interposto pela Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica, em face do aresto nº 1.403, publicado no Diário Oficial da União de 03/12/2020, que contém decisão colegiada da GGREC, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 002/2020-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Temos que, em 23/06/2008, a empresa protocolou petição de 142 - SIMILAR - Renovação de Registro de Medicamento para o produto LAQFA- PIRAZINAMIDA, por meio do expediente nº 658072/08-6, referente ao Processo nº 25000.030212/98-20.

A petição em questão foi avaliada pela área técnica que emitiu 02 (duas) notificações de exigência, números 497446/09-8 e 497613/11-4, referente à renovação de registro do medicamento. Em cumprimento às exigências emitidas, a empresa protocolou os cumprimentos de exigência nº 638654/09-7, em 19/08/2009, e nº 601966/11-8, em 14/07/2011.

Em 17/12/2018, foi publicado o indeferimento da petição de renovação de registro de medicamento, através da Resolução Específica (RE) nº 3.401, de 13/12/2018, do medicamento similar LAQFA-PIRAZINAMIDA, na forma farmacêutica de comprimido simples.

Na ocasião da análise técnica da petição de renovação de registro do medicamento, foram analisadas, conjuntamente as petições de Inclusão de Novo Acondicionamento, expediente nº 628047/08-1, de 16/06/2008, e de Alteração de Excipiente, expediente nº 696507/09-5, de 09/09/2009, que também tiveram indeferimento publicado no Diário Oficial do União (DOU) nº 241, por meio da Resolução Específica (RE) nº 3.401, de 13/12/2018.

A empresa tomou conhecimento dos motivos do indeferimento da petição de Renovação de Registro por meio do Ofício nº 1191233/18-2, enviado em 25/12/2018, acessado pela empresa em 26/12/2018.

A empresa protocolou, em 04/01/2019, recurso administrativo de primeira instância contra a decisão de indeferimento para o expediente nº 0071831/19-9.

Em 19/02/2019, foi emitido o Despacho de Não Retratação pela área técnica que se manifestou pela não reconsideração da decisão de indeferimento.

Em 03/12/2020 a GGREC decidiu pela não retratação da decisão, acompanhando a posição da relatoria emitida no Voto nº 002/2020-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 07/12/2020, a CPROC enviou à Recorrente o não provimento ao recurso de 1ª instância por meio do ofício nº 4326070/20-5, acessado pela empresa em 08/12/2020.

Em 22/12/2020, a Recorrente interpôs este recurso de 2ª instância, sob o expediente nº 4539175/20-3.

Em 10/02/2021 a GGREC emitiu o Despacho 34/2021-GGREC/GADIP/ANVISA decidindo pela não retratação do recurso em 2ª instância, encaminhando para avaliação da Diretoria Relatora.

2. Análise

2.1 – Da Admissibilidade

Quanto à admissibilidade, o recurso de segunda instância interposto cumpriu os requisitos de tempestividade, uma vez que foi protocolado no prazo de 30 (trinta) dias, conforme disposto no art. 8º da RDC nº 266, de 08/02/2019.

Sendo assim, verifica-se o atendimento das condições para prosseguimento do feito, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a Anvisa, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa. Assim, com fundamento no art. 63 da Lei nº 9.784, de 29/01/1999, decido por CONHECER do recurso administrativo, tendo em vista que estão presentes os requisitos de admissibilidade, devendo esse ser analisado quanto ao mérito.

2.2 Dos Motivos do Indeferimento

Em síntese, de acordo com o ofício de indeferimento nº 1191233182, o indeferimento da petição teve como motivação principal:

1. Perfil de dissolução comparativo não realizado por centro habilitado e em desacordo com a Resolução- RE nº 310/2004 e a Resolução da Diretoria Colegiada -RDC 31/2010;
2. Lote utilizado no perfil de dissolução de 3.500 unidades em desacordo com o tamanho do lote previsto na Instrução Normativa -IN nº 2/2009, atualmente revogada

3. Não foram apresentados estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência para o medicamento;

4. Certificado de Boas Práticas de Fabricação foi indeferido para linha de sólidos não estéreis (DOU nº 11 de 18/10/2016, foi publicada a RE 148 de 15/01/2016).

5. Ausência de estudo de estabilidade para a formulação pleiteada no acondicionamento registrado e para o acondicionamento pleiteado com a formulação registrada.

3.3 - Das alegações da recorrente

A empresa alega que o medicamento PIRAZINAMIDA é um tuberculostático utilizado nos esquemas de tratamento preconizado no Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose do Brasil, do Ministério da Saúde (MS).

Relata que a referida doença afeta principalmente as populações de baixa renda e vulneráveis, em locais de más condições sanitárias e alta densidade populacional, embora passível de ser prevenida, tratada e mesmo curada, é responsável pelo óbito de cerca de 4,7 mil pessoas por ano no país, decorrente da falta de interesse em investimentos na pesquisa e produção de medicamentos por parte da iniciativa privada.

A empresa informa que não há empresas privadas detentoras de registro válido do medicamento, sendo de fundamental importância a atuação estratégica dos laboratórios oficiais, suprimindo a demanda de fabricação e fornecimento do referido medicamento, que atualmente, além do LAQFA, existem apenas outros dois laboratórios oficiais com registro válido da Pirazinamida 500 mg em comprimidos, sendo eles o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) e a Fundação para o Remédio Popular (FURP).

A empresa relata que o Ministério da Saúde tem consultado frequentemente o LAQFA sobre a capacidade produtiva deste medicamento.

A empresa reafirmou o seu compromisso em fornecer medicamentos com qualidade, eficácia e segurança comprovadas, relatando que não fabrica o medicamento desde 2010.

Para demonstrar as dificuldades encontradas para regularização do registro, traz um breve histórico das obrigatoriedades regulatórias introduzidas pela Resolução RDC nº 134/2003, dentre elas, a apresentação de estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa por ocasião da renovação do registro do medicamento.

Relata os obstáculos deparados na realização dos estudos de equivalência apresentados no atendimento às diretrizes regulatórias, pois o produto não se comportou de forma equivalente ao seu medicamento referência, assim o LAQFA iniciou estudos para alteração da formulação dos comprimidos, a fim de adequá-los ao medicamento de referência eleito à época, Pirazinamida da FURP.

Também registrou que sua unidade fabril esteve interdita pela ANVISA, de julho de 2008 a junho de 2009 e, nesse período, as atividades foram direcionadas para adoção do planejamento estratégico, visando atender às exigências sanitárias para reestabelecimento satisfatório de suas atividades fabris.

Com a desinterdição parcial das instalações para fabricação de medicamentos, de forma a regularizar sua situação sanitária, solicitou priorização de análise junto à ANVISA, tendo em vista o crítico cenário nacional de desabastecimento do medicamento no país. Dessa forma, em 2011, a Agência encaminhou exigência, solicitando apresentação dos estudos faltosos. Em resposta, foi enviada justificativa técnica das dificuldades de obtenção

de amostras para realização dos testes, uma vez que o lote do medicamento de referência fabricado pela FURP estava com prazo de validade expirado, e, naquele momento, no ano de 2009, a FURP não estava fabricando novos lotes pela ausência de demanda do Ministério da Saúde.

Coloca também, que posteriormente, em 2018, o medicamento Pirazinamida da FURP foi retirado da lista de medicamentos de referência da Anvisa.

Além das questões abordadas, esclareceu que, com o agravamento das dificuldades econômicas vivenciadas ao longo dos anos, houve reduções de recursos referentes a créditos relacionados a convênios para a manutenção das atividades industriais de medicamento de programas assistenciais do Ministério da Saúde.

Sem o aporte necessário e escassez de recursos, o LAQFA priorizou a aquisição de insumos para a fabricação de medicamentos e buscou, sem êxito, no programa de parcerias públicas privadas (PPP) a captação de recursos para manutenção das suas atividades industriais.

Defende-se, alegando que, apesar das dificuldades, sempre buscou a regularização do registro LAQFA-PIRAZINAMIDA e manteve estrita comunicação com a ANVISA, que não fabrica o medicamento desde 2010, e por ocasião da fabricação de um novo biolote, prosseguirá com a realização do perfil de dissolução comparativo, estudos de estabilidade, e estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, além das alterações pós-registro necessárias.

A Recorrente reforça o papel estratégico dos laboratórios oficiais no suprimento de demandas de medicamentos essenciais e o número reduzido de detentores de registros, o que poderia ocasionar o desabastecimento do sistema.

Também, reafirma que sempre buscou o atendimento integral, zelando pela qualidade, segurança e eficácia de seus produtos, requerendo o reexame do indeferimento da renovação do registro do medicamento LAQFA-PIRAZINAMIDA e, em caráter excepcional, que sua análise fique sobrestada até o atendimento integral da exigência.

Por fim, o LAQFA ratifica seu compromisso com a promoção da saúde da população brasileira em conformidade com os requisitos regulatórios e sanitários vigentes.

II.4 – Da análise de mérito

Quanto ao item de indeferimento referente ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação, verificou-se que a situação está em fase de regularização, tendo sido publicado o deferimento do CBPF na data de 15/06/2020 pela Resolução RE nº 1938 de 10/06/2020 para a linha de sólidos não estéreis (citotóxicos). Para a Certificação de Boas Práticas de Fabricação para o medicamento Pirazinamida, o LAQFA apresentou um cronograma em que estará apto a receber o CBPF no primeiro trimestre de 2023.

Em seu recurso, dos motivos principais, a recorrente justificou que não realizou os estudos de bioequivalência, nem o perfil de dissolução comparativo, devido às dificuldades de obtenção do medicamento comparador/referência e sua posterior retirada do medicamento da lista de referência da ANVISA.

Para tanto, foram consultados os dados de comercialização dos medicamentos registrados a base de Pirazinamida. Na consulta verificou-se que a FURP (Fundação para o Remédio Popular), era detentora do medicamento referência até ano 2012, comercializou o medicamento regularmente somente entre os anos de 2004 e 2007, depois voltou a comercializar nos anos de 2013, 2015 e 2017.

Conforme os dados de comercialização consultados, até o ano de 2007, a

empresa teve disponível no mercado o medicamento de referência (FURP) para aquisição e realização dos estudos exigidos. Entretanto, é importante lembrar que os laboratórios oficiais produzem esse tipo de medicamento apenas sob demanda do Ministério da Saúde e eventualmente da Secretária de Saúde.

Cabe ressaltar aqui que a Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 134/2003 foi publicada em 29/05/2003, estabelecendo a obrigatoriedade de apresentação dos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência a partir da primeira renovação de registro do medicamento cujo vencimento deu-se após 1 de dezembro de 2004.

Contudo, apesar da importância da RDC 134/2003 para o aprimoramento da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos já registrados no Brasil, o cenário de medicamento a base de pirazinamida deve ser avaliado com cautela. Lembro que não houve constância de disponibilidade no mercado do medicamento de referência, também há de ser ponderado o contexto do vazio de opções terapêuticas para o tratamento das doenças negligenciadas, em especial a tuberculose. Além do exposto, atualmente, não há medicamento eleito na lista de referência para o medicamento Pirazinamida, impedindo as empresas que necessitem fazer adequações no registro, realizarem os estudos com o medicamento de referência.

No Voto 002/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, referente ao recurso de primeira instância, a GGREC expôs:

....Neste sentido, considerando as justificativas apresentadas pela empresa quanto à impossibilidade de aquisição do medicamento de referência por suspensão de sua fabricação e, posteriormente, a retirada deste medicamento da lista de medicamentos de referência, entende-se que, para este item de indeferimento, caberia sugestão de retorno do processo a área técnica para solicitação de posicionamento quanto à eleição de um novo medicamento de referência e concessão de novo prazo à empresa para adequação. Após consulta à lista de medicamentos de referência junto ao site da Anvisa, verifica-se que, até a presente data, não foi eleito um novo medicamento de referência. Entretanto, mesmo que este item fosse retratado, não seria capaz de reverter o indeferimento da petição, tendo em vista os demais motivos que ocasionaram o indeferimento da solicitação, conforme mencionados neste parecer.

No presente momento a empresa superou um dos itens de indeferimento, quanto ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação, que agora está em situação regular.

A recorrente reconheceu que não apresentou documentação necessária no momento pertinente para análise técnica, deixando de comprovar os aspectos fundamentais para garantia da qualidade, eficácia e segurança do produto.

Infere-se que a apresentação desses estudos é documento fundamental para comprovar a similaridade do medicamento teste com o seu medicamento referência, visando fornecer dados para avaliar a equivalência entre eles.

Esse entendimento está definido no art. 7º da RDC nº 134/2003, que estabeleceu, para a renovação de registro de um medicamento similar, a necessidade de apresentação de estudos de equivalência farmacêutica, bioequivalência/biodisponibilidade relativa ou comprovação de bioisenção em relação ao medicamento de referência.

“Art. 7º: 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, 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. Nestes casos a empresa está desobrigada a submeter a este estudo o mesmo lote submetido à equivalência farmacêutica por ocasião da primeira renovação.”

Diante dos fatos, entende-se que a recorrente deixou de apresentar documentos indispensáveis para comprovar a qualidade do produto e que o indeferimento da petição foi corretamente realizado, pois a ausência desta documentação infringiu o art. 16. e seu inciso II da Lei nº 6.360/76:

“Art. 16 O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

[...]

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a

identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”.

Quanto ao requerimento da recorrente de reexame do indeferimento da renovação do registro do medicamento LAQFA-PIRAZINAMIDA e, em caráter excepcional, que sua análise fique sobrestada até o atendimento integral da exigência, entende-se que isso não é possível, pois o processo administrativo possui conceitos, prazos e rito próprios, que o distanciam do processo judicial, em especial o processo civil. Assim, nem todas as situações enumeradas no Código de Processo Civil – CPC podem ser aplicadas no processo administrativo.

Por outro lado, conforme publicado no portal do Ministério da Saúde, a tuberculose é considerada pela Organização Mundial da Saúde como o principal fator de morte por um único agente infeccioso no mundo, acima até mesmo de HIV/AIDS. Ela pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*, sendo a *M. tuberculosis* a mais importante. Em 2018, o Brasil foi considerado pela OMS como um dos 30 (trinta) países com maior número de casos de tuberculose no mundo.

Segundo publicação do Jornal Brasileiro de Pneumologia de 2019, embora as taxas de incidência da tuberculose tenham diminuído e as taxas de cura tenham aumentado nos últimos anos no país, houve 69.569 novos casos notificados de tuberculose em 2017. A exposição do *Mycobacterium tuberculosis* a concentrações séricas eficazes de agentes quimioterápicos é um requisito para manter e aumentar a taxa de cura, bem como para reduzir o risco de surgimento de bacilos resistentes aos medicamentos.

Observa-se que a pirazinamida é um fármaco antituberculose sintetizada na

década de 1950 e usada anteriormente apenas como terapia de resgate. É um antibiótico utilizado presente nos protocolos das diretrizes terapêuticas para o tratamento da tuberculose, faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, tendo apenas 3 (três) laboratórios públicos com registro válido deste medicamento no Brasil, que fornecem o medicamento para o SUS.

A pirazinamida é uma pró-droga que requer conversão em seu metabólito ativo, o ácido pirazinóico, pela pirazinamidase, uma enzima do M. Tuberculosis. A eficácia terapêutica da pirazinamida depende das concentrações séricas alcançadas após a administração de doses convencionais. Segundo a literatura, existe uma grande variação interindividual nas concentrações séricas da pirazinamida durante o curso do tratamento da tuberculose, o que requer que essas concentrações sejam monitoradas periodicamente. Neste contexto, reforça a necessidade da realização de estudos farmacocinéticos capazes de avaliar a concentração plasmática, a absorção e a eliminação do medicamento.

Em consulta aos Circuitos Deliberativos da Diretoria Colegiada do ano de 2020, verifiquei que a Anvisa autorizou no ano 2020 excepcionalmente a importação de um quantitativo total de 38.521 comprimidos contendo em sua composição a Pirazinamida, e em 2021 um total de 13.963 comprimidos contendo Pirazinamida.

A autorização excepcional de importação reflete cenário de desabastecimento do mercado nacional em virtude da insuficiência da fabricação dos detentores de registro do medicamento.

Sendo assim, a Anvisa em sua missão de proteger e promover a saúde da população, não pode fechar os olhos para a necessidade de manter Sistema Único de Saúde abastecido deste medicamento. Reconheço o empenho da empresa Laboratório Químico e Farmacêutico da Aeronáutica em regularizar as pendências sanitárias, uma vez que a situação de Boas Práticas de Fabricação foi sanada nesse período.

Entendo ainda, que existe uma inviabilidade regulamentar para que a empresa realize os estudos de Bioequivalência, Equivalência farmacêutica e Perfil de dissolução comparativo, que é a ausência de um medicamento comparador na lista de medicamentos de referência publicada pela Anvisa.

Desta forma é factível que o órgão regulador conceda uma excepcionalidade de indicar um medicamento de referência internacional, que cumpra os requisitos de comprovação de eficácia e segurança junto à outra Agência Reguladora reconhecida pela Anvisa, de modo a permitir a adequação do medicamento em questão.

3. Voto

Considerando os fatos expostos voto por **CONHECER do recurso e DAR PROVIMENTO ao recurso**, com retorno o processo para a área técnica para que a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos se posicione quanto à eleição de um novo medicamento de referência nacional ou indicação de um medicamento de referência internacional para que a empresa possa realizar os estudos de comparabilidade necessários, e ainda, acato o cronograma de adequação com os prazos apresentados pela empresa na petição de recurso de segunda instância (expediente número 4539175/20-3) considerando a opções de a empresa terceirizar a produção do medicamento em empresa regularizada com boas práticas de fabricação para a linha, ou ainda, realizar as adequações necessárias na linha de sólidos citotóxicos já certificada pela Anvisa, para que possa efetuar o compartilhamento de linha de produção do medicamento.

É o meu voto que submeto às considerações dessa DICOL.

Meiruze Sousa Freitas
Diretora – DIRE2



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/05/2021, às 10:56, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1466845** e o código CRC **B2EA4EE2**.

Referência: Processo nº 25351.903797/2021-82

SEI nº 1466845