

VOTO Nº 230/2020/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº: 25351.079654/2004-49

Expediente do recurso: [0394166/18-3](#)

Recorrente: Collect Importação e Comércio Ltda

CNPJ: 53.452.157/0001-14

Área responsável: GG MED

Relator: Alessandra Bastos Soares

Ementa. Recurso administrativo. Indeferimento do pedido de Renovação de Registro de Medicamento Novo de Liberação Convencional do medicamento Terizidex, cápsula gelatinosa dura, 250 mg.

1. Relatório

0.1. Cuida-se de recurso administrativo interposto pela empresa Collect Importação e Comércio Ltda em face da (nova) decisão da Anvisa em manter o indeferimento da petição de Renovação de Registro de Medicamento Novo. Diz-se “nova” porque a petição de renovação do registro **já havia sido indeferida anteriormente**.

0.2. Em **20/09/2016**, o então Diretor Presidente Jarbas Barbosa, relatou na Reunião Ordinária Pública n. 023/2016 o Voto n. 041/2016/DSNVS. Naquela sentada, o Relator decidiu por **não** acompanhar a Coordenação de Recursos (COREC) e sugeriu o **PROVIMENTO** ao recurso (Expediente n. 0237673/12-3), a fim de determinar o retorno dos autos à área técnica para análise das petições protocoladas, além de priorização para inspeção pela Gerência-Geral de Fiscalização (GGFIS)

0.3. Quer dizer, **não** é a primeira vez que o processo de renovação do registro do medicamento Terizidex é objeto de análise e debate por este Colegiado.

0.4. *E não é para menos.* Aqui se faz necessário realizar uma breve introdução (ou histórico) do produto em comento.

0.5. O medicamento ora em comento, cujo princípio ativo é a “terizidona”, é fabricado na Alemanha e foi registrado pela empresa COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA, na apresentação cápsula gelatinosa dura, 250 mg, em **24/02/2005**.

0.6. O Terizidex é o **único medicamento** registrado à base de terizidona e pertence à Lista de Medicamento de Referência da Anvisa. É considerado sensível para fins de análise de **risco de desabastecimento** - Classe terapêutica J04A1 - ANTITUBERCULOSOS PUROS.

0.7. Em consulta à área técnica responsável, foi esclarecido que **não há comercialização deste medicamento no mercado nacional** (NOTA TÉCNICA Nº 172/2018/SEI/GIMED/GGFIS/DIMON/ANVISA - Processo nº 25351.939944/2018-57).

0.8. Tanto que isso é verdade que sua aquisição é realizada pelo Ministério da Saúde, de forma centralizada, através da modalidade **inexigibilidade** de licitação – tal como

informado pelo OFÍCIO Nº 391/2019/CGAFME/DAF/SCTIE/MS após consulta por esta Segunda Diretoria – e está sendo distribuído aos Estados e ao Distrito Federal.

0.9. O medicamento é indicado no **tratamento da quimioterapia da tuberculose**. Faz parte do *elenco* do Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais — RENAME 2017; e, também, do Manual de Controle da Tuberculose 2019, ambos do Ministério da Saúde.

0.10. A terizidona é um agente de reserva, para casos de resistência bacteriana ou principalmente em casos de incompatibilidade (sobretudo hepática) a outros produtos usados no tratamento da tuberculose.

0.11. O MS informou que o atual fornecedor, de fato, é a Recorrente (Collect) e que a rede pública estaria abastecida deste medicamento até Outubro de 2019, com previsão de recebimento de novos lotes para cobertura até Outubro deste ano. Comunicou, também, que em 21 de Agosto de 2019 foi realizado novo processo aquisitivo de 1.065.000 (um milhão e sessenta e cinco) cápsulas.

0.12. Sobre o medicamento em questão, penso que essa é uma *breve síntese* necessária para compreendermos o seu **impacto** para a **saúde pública**. Agora, permitam-me uma síntese do que estamos tratando do ponto de vista da análise do registro, no caso, da renovação deste.

0.13. De plano, indico aos Senhores que o presente apelo é em face do indeferimento da **petição de renovação de registro**. A Recorrente, tão-somente, recorreu dessa petição e não das outras petições de pós-registros que também foram indeferidas.

0.14. Sobre as petições de pós-registro, temos que elas foram motivadas durante as discussões para adequação do produto e estão ligadas a “*Alteração Maior do Processo de Produção*”, “*Mudança Menor de Excipiente para Formas Farmacêuticas Sólidas*” e “*Substituição de Local de Fabricação de Medicamento de Liberação Convencional*” (Expedientes ns. 0706505/14-1, 1433584/17-1 e 0153437/08-8).

0.15. Fato é que, o que motivou o indeferimento da renovação de registro, foi o não cumprimento pleno das exigências formuladas pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) quando da sua análise. A motivação da publicação da RE n. 929/2018 se deu por:

- a) ausência de estudo de perfil de dissolução comparativo para as alterações pleiteadas;
- b) validação de impurezas realizada sem padrão primário ou padrão devidamente caracterizado;
- c) ausência de peticionamentos de alterações de especificação claramente previstos na legislação de pós-registro vigente;
- d) ausência de PATE para a mudança menor de excipientes;
- e) erros e incoerências nas metodologias, certificados de análise e validações do importador;
- f) ausências de metodologias e validações para o laboratório QCL Analítica;
- g) ausência de notificação de terceirização de análise de controle de qualidade; e
- h) os lotes utilizados no estudo de bioequivalência foram produzidos em condições diferentes da proposta pela empresa com alteração de local de fabricação e de processo produtivo. Os referidos lotes compararam condição

inicialmente registrada e condição intermediária (não autorizada) e não condição intermediária com condição proposta.

0.16. A Recorrente, à época da decisão da GGMED, apresentou recurso administrativo, o qual **não foi retratado** pela área técnica e, conseqüentemente, foi encaminhado à *extinta* Coordenação de Instrução e Análise de Recursos (COREC).

0.17. A COREC exarou sua manifestação – por meio do Parecer n. 376/2018 – por **CONHECER** e **NEGAR PROVIMENTO** ao recurso da Recorrente, ante os motivos já externados pela GGMED.

0.18. Daí o processo seguiu seu fluxo normal e chegou a Segunda Diretoria para análise e, posterior, deliberação por este colegiado. Mas, *diante da relevância do produto e o notório impacto da decisão desta Autarquia para o Sistema Único de Saúde (SUS)*, esta Relatoria exarou consultas ao Ministério da Saúde, bem como realizou reuniões com os representantes da Recorrente e com a própria Assessoria, a fim de exaurir todas as suas possibilidades.

0.19. Em reunião, os representantes da Recorrente informaram que pretendiam submeter nova solicitação de registro para o produto. Também, sob o expediente n. 1113304/18-0, aditou ao processo e solicitou o “*sobrestamento do julgamento*” do Recurso.

0.20. Tal mecanismo (o sobrestamento) **não se encontra regulamentada nesta Agência**, muito embora já tenha sido feito por composição anterior desta Diretoria Colegiada, acompanhando o Voto-Vista n. 01/2015 do Diretor José Moutinho, em 2015, para o medicamento *Filgrastine* da Empresa Blau Farmacêutica.

0.21. Ato contínuo, a Recorrente peticionou **novo aditamento** ao recurso (expediente n. 2157188191), onde apresentou o Termo de Contrato firmado com o Ministério da Saúde por meio de Inexigibilidade de Licitação – *confirmando a informação anterior já externada neste voto quando o MS encaminhou Ofício a esta Agência* – e solicitou, uma vez mais, o “*sobrestamento do julgamento*” do recurso, de forma a evitar o cancelamento do registro do medicamento Terizidex antes que o novo registro seja publicado.

0.22. Na ocasião, a Empresa declarou que o novo pedido de registro deveria ocorrer até setembro de 2020 e apresentou manifestação da Coordenação de Inovação Incremental – COINC/GGMED referente ao Protocolo para Avaliação de Segurança e Eficácia sobre *terizidona* submetido à avaliação. A **COINC** manifestou, dentre outros, que, **a proposta apresentada é aceitável**, desde que não haja alterações no produto que comprometam o **perfil de segurança e eficácia conhecidos**.

0.23. Em momento “**pré-pandemia**” – *quando todos os esforços e preocupações desta Relatoria, assim como dos Senhores Diretores, voltou-se, principalmente, para emergência pública declarada pelo Governo Federal e, conseqüentemente, para o combate a Covid-19* – a Recorrente foi consultada pela DIRE2 sobre a nova petição de registro do medicamento Terizidex.

0.24. A Recorrente, em resposta, ratificou posição da nova empresa fabricante do medicamento na Alemanha, Riemser Pharma GmbH, de que:

(...) o novo Dossiê será protocolizado em sintonia com as instruções do Ofício N.º 2117630192-2 “Resposta ao Protocolo de Segurança e Eficácia sobre Terizidona”, dentro do prazo determinado no documento (01 ano), mas, provavelmente, será encaminhado antes desse prazo (...)

0.25. Informou também que, no seu entendimento, o aditamento para manutenção do “*sobrestamento do julgamento*” do Recurso estaria vinculado à nova petição de registro.

0.26. Recentemente, em **11 de Novembro deste ano**, a Recorrente protocolou o pedido de **novo registro**, o qual ainda será analisado pelas áreas técnicas afetas e competentes para tanto.

0.27. Percorrida todo o histórico – tanto do produto em si, como do processo de registro nesta Agência – passo ao mérito.

2. **Análise**

0.28. Ao longo do cumprimento do mandato de Dirigente desta Autarquia estive diante de situações como a presente. E, aproximando-me do final dele, continuo com a mesma dificuldade de outrora: **como lidar com produtos essenciais para o Sistema Único de Saúde (SUS) e, ao mesmo tempo, alcançar a eficácia plena das normas por nós exaradas? Como conciliar direito mandamental de força constitucional – como o direito à saúde; a obrigação do Estado, do qual fazemos parte, de garanti-lo; e as normas reguladora por nós exaradas, sem malferir outros preceitos de igual ordem?**

0.29. A dificuldade, mesmo com a experiência, persiste. E aos meus colegas que, praticamente “agora”, iniciam essa jornada, faço consignar aqui meus sinceros votos de muita sabedoria.

0.30. Fato é que a **Recorrente não cumpre com as regulamentações aplicáveis ao seu produto** e que, claro, ao longo dos anos, transmutaram-se como é esperado, como é natural. Afinal, estamos lidando com ciência e sabemos que ela evolui de forma constante e em velocidade atípica. E, nós, embora *não tão depressa*, também evoluímos.

0.31. A dificuldade do caso se concentra, a meu ver, em dois fatores e que exigem um olhar, *sobretudo*, humano. Primeiro, pela doença; e segundo, pelo produto. Explico.

0.32. A tuberculose está no rol das conhecidas “doenças negligenciadas”, ou seja, são aquelas causadas por agentes infecciosos ou parasitas e são consideradas endêmicas, especialmente em populações pobres da África, Ásia e, também, da América Latina – quem afirma isso não é esta Relatoria, mas a Fundação Oswaldo Cruz.

0.33. Em 2017, a título de curiosidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou o segundo ano da campanha global “Unidos para Acabar com a Tuberculose”. E não é sem qualquer motivo, visto que a doença é uma das dez maiores causas de morte no mundo com aproximadamente **dez milhões de óbitos por ano** – segundo Relatório de 2020 da OMS – e, considerando, tão-somente, aqueles diagnosticados e, efetivamente, notificados.

0.34. No Brasil foram notificados, só no ano passado, mais de noventa e dois mil casos de tuberculose. Mas, em comparação os outros anos, segundo informações do Ministério e da OMS, houve um recuo de aproximadamente **8%** (oito por cento) em comparação aos outros anos. Quer dizer, o Estado Brasileiro vem conseguindo prevenir/tratar a doença com relativo sucesso.

0.35. **Agora**, quanto será que o produto em comento tem auxiliado o Ministério nesse sentido, na redução dos índices de tuberculose no país? Aqui, *infelizmente*, só a dúvida. Não há como responder, efetiva e seguramente, à pergunta.

0.36. Daí passamos ao segundo pilar de dificuldade que o caso representa para esta Relatoria, quiçá principalmente para o próprio Governo e, conseqüentemente, para as populações mais afetadas pela doença: o medicamento.

0.37. É o **único medicamento de mercado**, de tal forma que, não há como não afirmar que se trata de **produto essencial** para o Ministério da Saúde, afinal, tem sido

utilizado em tuberculose resistente aos demais antibióticos preconizados como a primeira escolha.

0.38. Associa-se ao fato de se tratar de produto fabricado e importado da Alemanha, logo, o importador, presumidamente, tem dificuldades em realizar quaisquer alterações relacionadas aos fatores de fabricação, bem como apresentar documentos ou estudos relacionados ao produto que, por vezes, não são exigidos no país de origem.

0.39. Não se pode negar, todavia, que a Recorrente tem buscado, **sim**, a regularização do produto. Tanto que, durante as discussões com a Anvisa, apresentou alterações de pós-registros, mas que à época não atenderam aos critérios normativos aplicáveis.

0.40. Inobstante isso, o parecer da extinta Coordenação de Recursos ressalta que 6 (seis) dos itens de indeferimentos sequer foram questionados no recurso da empresa. Da análise do recurso, inclusive, depreende-se a confirmação da já alegada “falta de controle” do processo produtivo pela Recorrente, a qual é importadora.

0.41. A Recorrente já havia manifestado o entendimento de que não seria possível adequar o seu produto e se comprometido a protocolar um **novo registro de medicamento**. O que se concretizou, efetivamente, em **11/11/2020**.

0.42. Só que, dito tudo isso, ainda, permanece a **não observância das normas** desta Agência aplicáveis para a renovação do registro do medicamento Terizidex, a saber: a Resolução n. 899/2003; RDC n. 25/2007; RDC n. 48/2009; RDC n. 17/2010; RDC n. 31/2010; e RDC n. 73/2016.

0.43. Esta Relatoria tem, como já mencionei antes, buscado conciliar valores, princípios e, especialmente, o interesse público. E por vezes, inclusive, buscado atuar como uma hermenêutica, uma interprete, com o fim precípuo, e único, de alcançar de forma razoável e proporcional, **o melhor alcance da norma para o melhor resultado para a saúde pública**.

0.44. Mas, o que não consigo realizar aqui, por ausência de previsão, *tanto regimental como legal*, é acatar o pedido de sobrestamento do recurso realizado pela Recorrente. Muito menos, por ser agente pública, desvincular-me dos princípios balizadores da atuação da Administração Pública, especialmente o da legalidade.

0.45. Aqui não resta, sobre o recurso em comento, sob pena de violar preceitos tão importantes quanto os já invocados e outros como, por exemplo, a isonomia, outra ação que não o CONHECIMENTO do apelo e o seu DESPROVIMENTO.

0.46. **Contudo**, ante os fatos já elencados sobre a **doença negligenciada**, mas, principalmente sobre o medicamento e o fato deste ser o **único de mercado**, não é preciso esforço para prever o seu potencial **desabastecimento**.

0.47. E aqui, sim, com amparo legal é possível – ao menos para mitigar o impacto desta decisão – que essa Diretoria Colegiada, por força do que dispõem os Arts. 3º, Inciso I e 7º, ambos da RDC n. 204/2017, **determine a GGMed que priorize a análise do novo pedido de registro do Terizidex:**

Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

I - medicamento utilizado **para doença negligenciada**, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, **nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível** ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

Art. 7º Além dos critérios estabelecidos nos arts. 3º e 4º, a Anvisa poderá classificar como prioritárias as petições de registro e pós-registro de medicamentos de venda sob

prescrição médica, **quando ficar configurado o risco de desabastecimento do mercado com impacto para saúde pública.** (g.n).

0.48. Se acompanhada pelos meus pares na proposição mencionada de priorização, informo que esta Relatoria – ao negar provimento ao recurso de renovação de registro – entende que, **ainda**, será possível que o Ministério da Saúde adquira o produto em debate, até a ulterior conclusão e aprovação do novo registro.

0.49. Para tanto, **até lá**, será necessário que o MS se valha da famigerada RDC n. 203/2017 que dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa. Devendo ser observada a aludida norma na sua integralidade, **máxime**, o Art. 5º que dispõe sobre as suas responsabilidades e funções.

3. Voto

0.50. Diante do exposto, por descumprimento das normas já referenciadas, **CONHEÇO** do recurso e, no mérito, **NEGO-LHE PROVIMENTO**, a fim de manter incólume a decisão exarada no Parecer n. 376/2018 da extinta COREC/GGMED, passando os seus fundamentos a integrar o presente voto.

0.51. **Porém**, considerando:

a) a **missão institucional** da Anvisa (Art. 6º da Lei n. 9.782/1999) – *a qual partilho por força de mandato como dirigente desta Autarquia* – de **promover e garantir a saúde da população**;

b) o **dever do Estado** (Art. 196 da Constituição Federal) – *e nós, enquanto autarquia de regime especial, também fazemos parte dele* – por força de mandamento constitucional de **garantir o direito a saúde de todos**;

c) o fato de a tuberculose ser, reconhecidamente, uma **doença negligenciada**;

d) que o medicamento em comento é o **único de mercado**;

e) que o produto está elencado no Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, também, no Manual de Controle da Tuberculose de 2019, ambos do Ministério da Saúde;

f) o **elevado potencial de desabastecimento** inerente ao impacto para o Sistema Único de Saúde (SUS) da decisão desta Autarquia de indeferir o pedido de renovação do registro; e

g) que a Recorrente peticionou, em 11/11/2020, **novo pedido de registro** (n. de conhecimento: 202011110081PR.)

0.52. **VOTO**, *por fim*, em **DETERMINAR a priorização, pela GGMED, da análise do novo pedido de registro** protocolado pela Recorrente, nos termos do Art. 3º, Inciso I e Art. 7º, ambos da RDC n. 204/2017.

0.53. Este é o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.

ALESSANDRA BASTOS SOARES
Diretora
Segunda Diretoria - DIRE2/ANVISA



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Bastos Soares, Diretora**, em 01/12/2020, às 17:52, 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 **1251000** e o código CRC **B32FE02A**.

Referência: Processo nº 25351.930713/2020-01

SEI nº 1251000