

VOTO Nº 238/2022/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.936642/2022-11

Expediente nº 5104612/22-8

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, da empresa Merck S.A., para o esgotamento de estoque do medicamento genérico levotiroxina sódica.

Requerente: Merck S.A.
CNPJ: 33.069.212/0001-84

Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de avaliação da solicitação, em caráter excepcional, da empresa Merck S.A., CNPJ: 33.069.212/0001-84, para o esgotamento de estoque de 11.530.105 unidades, totalizando 127 lotes do medicamento genérico clone levotiroxina sódica, no período de janeiro/2023 a setembro/2023 (SEI 2189457).

Descrevo, a seguir, o racional exposto pela empresa para subsidiar o referido pleito.

O registro do medicamento genérico clone levotiroxina sódica foi cancelado por meio da publicação, em 13 de dezembro de 2021, da Resolução - RE nº 4.603, de 09 de dezembro de 2021. Na mesma data, 13 de dezembro de 2021, a requerente obteve acesso ao inteiro teor do Ofício nº 4724690211, com a motivação da decisão de cancelamento do registro do medicamento genérico clone levotiroxina sódica.

A Merck é detentora do registro do medicamento matriz EUTHYROX, relacionado ao processo nº 25000.006909/90-13, desde 01 de março de 1996, bem como do registro do medicamento genérico clone levotiroxina sódica, relacionado ao processo nº 25351.129678/2017-71, cujo registro inicial fora deferido em 02 de maio de 2017, conforme publicação no Diário Oficial da União da Resolução - RE nº 1.154 de 28 de abril de 2017. A empresa esclarece que o medicamento genérico clone levotiroxina sódica, comercializado pela Merck, possui a mesma linha de produção, mesmo fabricante e embalador, e mesma composição que o medicamento matriz EUTHYROX, diferindo somente quanto à rotulagem e nome do medicamento.

Em 19 de novembro de 2020, a requerente protocolizou quatro petições de alterações pós-registro para o medicamento matriz EUTHYROX (Processo nº 25000.006909/9013), em decorrência da alteração de sua formulação.

Ciente das disposições constantes da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31/2014, precisamente aquelas que fixam prazo de 30 (trinta) dias para que o medicamento

clone solicite as mesmas alterações pós-registro peticionadas no processo do medicamento matriz, a Merck, em 07 de dezembro de 2020 (expediente nº 4322321/20-4), peticionou o assunto 10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro — CLONE. Por meio do referido expediente, a Merck apresentou a declaração de vínculo à petição de alteração pós-registro do medicamento matriz "10994 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas — EUTHYROX comprimidos simples". Adicionalmente, na justificativa técnica da referida petição, a Merck referenciou, detalhadamente, todas as demais alterações pós-registro peticionadas para o medicamento matriz EUTHYROX, bem como indicou os números dos expedientes das petições pós-registro do processo matriz.

Todavia, o registro do medicamento genérico clone foi cancelado, pois, **no entendimento da CPMEC/GQMED**, a Merck deveria ter peticionado, de forma individualizada, cada uma das quatro modificações pós-registro no medicamento genérico clone levotiroxina sódica. O peticionamento conjunto das modificações pós-registro do medicamento clone, **no entendimento da CPMEC/GQMED**, configura descumprimento ao estabelecido no § 22, do artigo 17, da Resolução-RDC nº 31/2014 que estabelece "(...) o detentor do registro do processo clone deverá solicitar as mesmas alterações para o seu processo, sob pena de cancelamento de seu registro (...)".

Diante da decisão da Anvisa, a Merck protocolou, em 14 de dezembro de 2021, a petição 10596 — GENÉRICO — Recurso Administrativo — CLONE, sob expediente nº 6675929/21-6 e procedeu com o agendamento da audiência nº 46649 com a GQMED/GGMED, a fim de esclarecer que não teve intenção de omitir dados. O recurso foi julgado pela área técnica e, em 15/12/2021, já constava no Datavisa que a decisão havia sido mantida, sendo o recurso encaminhado para a apreciação da GGREC. Sendo assim, a Merck realizou a audiência nº 46805 com a Primeira Coordenação de Recursos Especializada (CRES1/GGREC) para entender da área a possibilidade de sucesso do recurso interposto.

Como forma de minimizar o impacto que o cancelamento do registro trouxe à empresa, além do impacto significativo que traria ao mercado, e considerando que a segunda e as últimas instâncias recursais da Anvisa tendem a acompanhar o posicionamento da área técnica, **a Merck foi aconselhada, pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC)**, a verificar junto à área de fiscalização da Anvisa sobre a possibilidade de esgotamento de estoque da levotiroxina sódica, considerando que a questão que envolveu **o cancelamento de registro é meramente administrativa e não traz risco sanitário para a população**. Ademais, além de ter sido reconhecida a ausência de risco sanitário por ambas as Gerências Gerais com quem a empresa realizou audiência, **foi sugerido à empresa o protocolo de novo registro clone, com desistência do recurso protocolado**.

Em virtude da decisão do não provimento do recurso administrativo interposto pela empresa em 14 de dezembro de 2021, expediente nº 6675929/21-6, cuja decisão proferida pela GGREC foi publicada no DOU de 09 de junho de 2022, por meio do ARESTO nº 1.509, de 08 de junho de 2022, e personificada no Voto nº 87/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, a Merck protocolou, em 07 de julho de 2022, a petição 70497 — Recurso Administrativo — 2ª instância recursal, sob expediente nº 4396193/22-0, para pleitear a reconsideração da decisão que negou provimento ao recurso interposto em face do cancelamento do registro sanitário do medicamento genérico clone levotiroxina sódica. No entanto, a GGREC decidiu não se retratar da decisão, conforme teor do despacho nº 281/2022- GGREC/GADIP/ANVISA, cabendo à Diretoria Colegiada da Agência a deliberação do recurso administrativo em última instância recursal.

Tendo em vista a grande relevância da levotiroxina sódica para os pacientes brasileiros, a empresa protocolou, em 14 de setembro de 2022, novo pedido de registro clone

(expediente nº 4683160/22-6, processo nº 25351.370964/2022-87).

A fim de cumprir o determinado na notificação de exigência nº 4951495/22-4 exarada pela CBRES, a Merck protocolou, em 21 de dezembro de 2022, sob expediente nº 5076172222, a petição de desistência de recurso administrativo. A partir deste protocolo, a empresa perdeu o efeito suspensivo do recurso administrativo interposto em 07 de julho de 2022, e conseqüentemente, as etapas de fabricação, importação, embalagem e comercialização do medicamento foram interrompidas.

Especificamente, no que concerne ao esgotamento de estoque para o medicamento clone levotiroxina sódica, a empresa julga ser fundamental que a Diretoria considere particularidades bastante relevantes para a avaliação da solicitação, tais como:

I - Da importância do medicamento no mercado

(i) O referido medicamento é o único medicamento genérico aprovado e disponível no mercado brasileiro contendo levotiroxina sódica, sendo, portanto, de extrema importância para os milhões de pacientes brasileiros;

(ii) A levotiroxina sódica genérica da Merck representa 35% do total dos medicamentos à base de levotiroxina sódica comercializados no mercado brasileiro (IQVIA PMB e NRC 2021);

(iii) A Merck atende licitações públicas com esse medicamento anualmente;

(iv) A levotiroxina sódica genérica da Merck faz parte do programa Farmácia Popular do Brasil;

(v) A empresa atende cerca de 2 milhões de pacientes por mês, com uma previsão de vendas de mais de 11 milhões de unidades nos próximos 6 meses, por exemplo; e

(vi) A levotiroxina sódica da Merck é o 4º genérico mais vendido no Brasil (Panorama Farmacêutico, 03/12/2022).

II - Considerações Clínicas

A levotiroxina é uma droga que possui um índice terapêutico estreito, ou seja, a diferença entre a concentração tóxica mínima difere menos de duas vezes da concentração eficaz mínima. Estudos discutem os impactos que pacientes que fazem tratamento com a levotiroxina podem ter com a falta ou a troca do medicamento que ele utiliza para controle do hipotireoidismo. Dentre os impactos, estão a possibilidade de ocorrência de hipertireoidismo, cujos sintomas são arritmia cardíaca, mãos trêmulas, perda acelerada de cálcio nos ossos, dentre outros. Pode ainda ocorrer a ineficácia no tratamento e conseqüentemente, problemas nos sistemas cardiovascular e ósseo. Em populações especiais, as conseqüências podem ser ainda mais graves, ocorrendo maior perda óssea e maior risco de fraturas na população idosa e problemas de desenvolvimento fetal na população de gestantes.

A própria RENAME alerta: "biodisponibilidades diferentes são observadas entre as diversas apresentações comerciais de levotiroxina sódica. Assim, alcançada a estabilização do paciente, a prescrição não deve ser, a priori, alterada."

Tanto no início do tratamento com levotiroxina, quanto nos casos em que a troca da medicação seja inevitável, o médico deverá refazer todo o acompanhamento e titulação daquele paciente novamente, solicitando novos exames para medição do TSH e T4 livre a cada 2 a 3 semanas e aumentar a dose gradativamente, repetindo os exames após 2 a 3 semanas até alcançar a dose ideal. É importante acompanhar o surgimento de sintomas que possam indicar agravamento do quadro clínico do paciente, e, quando necessário, repetir os

exames após 6-8 semanas para evitar sub ou sobredose.

Vale ainda ressaltar que um estudo da FDA sobre eventos adversos reportados em uso de levotiroxina, observou que 88,9% dos eventos reportados estavam relacionados à troca do fabricante do medicamento. Isso nos mostra o quão importante é consultar o médico que acompanha o paciente antes de fazer qualquer modificação no tratamento.

Face o exposto, mostram-se inadequadas as constantes trocas de marcas de medicamentos à base de levotiroxina sódica, pois, pequenas diferenças nas doses de levotiroxina podem ter significância terapêutica para o paciente.

III - Das medidas de mitigação de risco

A Merck esclarece que adota uma gestão eficaz de risco a fim de garantir a qualidade do medicamento em todo seu ciclo de vida. No caso específico do medicamento levotiroxina sódica, ainda que a sua comercialização não ofereça risco ao paciente, tendo em vista que o cancelamento do registro **se deu por motivo administrativo não relacionado a questões de qualidade, segurança ou eficácia do medicamento em si**, a Merck propõe as seguintes medidas de mitigação de risco:

(i) Manutenção da documentação, por meio de seu Sistema da Qualidade, de todos os lotes liberados de levotiroxina sódica. Essa atividade é um procedimento padrão da Merck para todos os medicamentos registrados e comercializados, com o objetivo de acompanhar e monitorar eventos adversos e reclamações técnicas de mercado;

(ii) Adicionalmente, a empresa esclarece que o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da Merck recebeu esclarecimentos sobre o cancelamento do registro do medicamento genérico levotiroxina sódica, com o objetivo de orientar seus operadores caso fossem contatados pelo consumidor e/ou profissionais de saúde. Além disso, conforme recomendações recebidas desta Diretoria, via contato por e-mail, o SAC recebeu um treinamento específico sobre o tema. A empresa destaca, ainda, que esse treinamento específico sobre o tema ministrado ao SAC está devidamente registrado no Sistema da Qualidade da empresa;

(iii) Com relação à recomendação de comunicação da excepcionalidade e a situação do registro do produto à toda cadeia de comercialização, a empresa esclarece que foi elaborada uma comunicação oficial para este público e que a mesma está sendo utilizada de forma reativa, ou seja, o documento é apresentado quando a Merck é questionada sobre o cancelamento do registro. A empresa entende que a realização desta comunicação de forma proativa não se faz necessária, já que a motivação da decisão que cancelou o registro do medicamento genérico clone levotiroxina sódica está relacionada somente a questões administrativas não pertinentes à qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Esse entendimento da Merck pode ser comprovado durante todo esse período no qual o produto está com seu cancelamento em efeito suspensivo, já que o esclarecimento reativo aos contatos que recebemos foi suficiente para explicação do ocorrido;

(iv) No que tange à comunicação às Vigilâncias Sanitárias locais dos estados ou municípios, para os quais os lotes do medicamento serão distribuídos, tendo em vista a grande rede de distribuição da levotiroxina sódica, a empresa acredita ser um grande desafio a realização desta atividade. Além disso, a planta fabril, também responsável pela etapa de embalagem e controle de qualidade do medicamento, está situada no Rio de Janeiro e a empresa filial localizada em São Paulo. Desse modo, possui interface direta com a VISA-RJ e VISA-SP e, por este motivo, sugere-se que esta comunicação seja realizada nestas respectivas VISAs (até porque a empresa já detectou que, nos casos de dúvidas, os pacientes, profissionais de saúde e rede de distribuição possuem como prática mais frequente

o contato direto com a Merck e as ações descritas nos itens "ii" e "iii" já seriam suficientes para esclarecimento da ausência de risco sanitário no caso em questão.

Ademais, a empresa Merck não vislumbra nenhuma outra ação de mitigação de risco.

A fim de minimizar o risco de desabastecimento no mercado a partir do protocolo da desistência do recurso administrativo em 21/12/2022 - e consequente término do efeito suspensivo - até que se tenha o lançamento do medicamento com o novo registro, a Merck trabalhou arduamente ao longo de 2022 na construção de um estoque adicional do medicamento genérico clone levotiroxina sódica para que possa ser comercializado durante este período. A empresa estima cerca de 9 meses, a contar da aprovação do registro em DOU, para viabilizar o lançamento do produto com o novo registro, período no qual estariam esgotando o estoque adicional do medicamento que foi construído ao longo deste ano (aproximadamente 11.530.105 unidades).

Dado o efeito suspensivo promovido pelos recursos administrativos protocolados em 14/12/2021 e 07/07/2022, respectivamente, a Merck seguiu normalmente com as atividades de fabricação, importação, embalagem, liberação, faturamento e comercialização do medicamento genérico clone levotiroxina sódica até 20 de dezembro de 2022. Com o protocolo do pedido de desistência do recurso administrativo em 21 de dezembro de 2022, e consequente perda do efeito suspensivo do cancelamento, **as atividades de importação, embalagem, liberação e comercialização foram interrompidas.**

Face ao exposto, a Merck solicita autorização para o esgotamento de estoque de 11.530.105 unidades, totalizando 127 lotes de produto acabado do medicamento genérico clone levotiroxina sódica no período de janeiro/2023 a setembro/2023.

De forma a facilitar o entendimento do pleito, a empresa encaminhou uma tabela com a descrição das apresentações, números dos lotes e quantidades de cada apresentação já fabricadas, analisadas e liberadas pela empresa e que encontram-se em quarentena aguardando o recebimento da autorização desta Diretoria para que novos faturamentos sejam iniciados a partir de janeiro de 2023.

Adicionalmente, a empresa apresentou o histórico de todas as atividades realizadas pela Merck e Anvisa, desde a publicação do cancelamento de registro, bem como o planejamento da Merck para o lançamento do novo registro clone de levotiroxina sódica.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise técnica do pleito, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) se manifestaram, respectivamente, por meio da Nota Técnica nº 588/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2190014) e da Nota Técnica nº 87/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2193045).

Em apertada síntese, a GGFIS apresentou os dados de participação de mercado das diferentes apresentações do medicamento levotiroxina sódica e verificou que o mercado não se encontra desabastecido de medicamentos contendo o referido princípio ativo.

Da Nota Técnica nº 87/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, destaco que a GQMED/GGMED considerou que a empresa Merck S.A., ao não protocolar uma Modificação Pós-Registro – **CLONE individualizada para cada uma das quatro alterações do processo matriz**, descumpriu o § 2º do art. 17 da RDC nº 31/14.

Em relação ao esgotamento de estoque, a GQMED/GGMED pontua que o

cancelamento do registro da petição clone **não foi motivado por questões relacionadas à qualidade, segurança e eficácia do produto**. Além disso, destaca as peculiaridades da formulação de medicamentos contendo levotiroxina sódica, cujos comprimidos detêm uma proporção pequena de ativo, **acarretando em ajuste fino da dose terapêutica e limitações de substitutos intercambiáveis na prática clínica**.

Em contrapartida, a GQMED/GGMED destacou que a existência no mercado de produtos com registro M.S. cancelado pode gerar dúvidas aos profissionais de saúde, pacientes e agentes de fiscalização, devendo medidas de mitigação de risco serem implementadas e monitoradas para atenuar esses efeitos.

Por fim, a GQMED entende haver um **baixo risco associado ao atendimento da solicitação**.

Passo, então, a tecer algumas considerações sobre o pleito.

Primeiramente, importante salientar que a motivação para o cancelamento do registro do medicamento genérico clone levotiroxina sódica **não guarda qualquer relação com aspectos de qualidade, eficácia e segurança**. Até porque, se assim não o fosse, não poderia ser mantido o registro do medicamento matriz EUTHYROX, uma vez que ambos os produtos possuem características idênticas de qualidade e fabricação. Reforço também que, em nenhum momento, foi retirado o efeito suspensivo dos recursos protocolados pela empresa, o que permitiu a continuidade da comercialização até a data do protocolo do pedido de desistência do recurso administrativo.

Outro ponto relevante é que mesmo tendo peticionado apenas um expediente pós-registro no processo clone, a empresa prestou a informação de que tal expediente seria relacionado às quatro mudanças pós-registro solicitadas para o medicamento matriz. Ou seja, a empresa não deixou de prestar a informação para a Anvisa, embora não seja essa a forma correta pelo entendimento da CPMEC. No entanto, repisa-se, que a CPMEC teve ciência da informação. Mesmo que o entendimento da CPMEC para o § 2º do art. 17 da RDC nº 31/14 seja pela necessidade de protocolo de petições **individualizadas** do medicamento clone para cada alteração realizada pelo medicamento matriz, poderia a supracitada Coordenação, considerando os princípios da razoabilidade, proporcionalidade e eficiência da administração pública, emitir uma exigência técnica para a empresa, solicitando o protocolo das petições faltantes, antes de proceder com o cancelamento do registro do medicamento. Dessa forma, toda carga administrativa gerada pelo cancelamento do registro, tanto para o ente regulado quanto para a própria Anvisa, seria evitada, assim como os possíveis impactos sanitários para a saúde pública.

Conforme informado pela própria empresa, o medicamento genérico clone possui uma importante participação de mercado, em torno de 35%. Por si só, a ausência temporária, por aproximadamente 9 meses, desse produto poderia impactar o abastecimento de mercado. A empresa informa que o medicamento é o 4º genérico mais vendido no Brasil e faz parte do Programa Farmácia Popular. No entanto, há ainda um fator agravante para o risco de desabastecimento desse medicamento, que é o impacto clínico da substituição por outro fabricante, em virtude do índice terapêutico estreito e a necessidade de manejo clínico para cada usuário. A GQMED/GGMED também externou tal preocupação. Ou seja, há limitações importantes para a intercambialidade na prática clínica.

Adicionalmente, a empresa apresentou medidas de mitigação de risco que podem superar as preocupações externadas pela GQMED/GGMED quanto a existência no mercado de produtos com registro M.S. cancelado.

Assim, entendo que os benefícios superam amplamente os riscos para a

aprovação do pleito da empresa. A não permissão da comercialização do estoque do medicamento genérico clone, com registro cancelado por motivos estritamente administrativos, ocasionaria prejuízos de ordem sanitária injustificáveis à saúde da população brasileira usuária do referido medicamento.

3. **Voto**

Diante do exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** da solicitação apresentada pela empresa Merck S.A., para o esgotamento de estoque, em caráter excepcional, de 11.530.105 unidades, totalizando 127 lotes do medicamento genérico clone levotiroxina sódica, no período de janeiro/2023 a setembro/2023, desde que adotadas as medidas de mitigação de risco propostas pela empresa.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 30/12/2022, às 12:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2196628** e o código CRC **468E9B4F**.