

VOTO Nº 222/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.925218/2023-14

Expediente nº 0833810/23-5

Analisapedido excepcional
protocolado pelo Laboratório
Farmacêutico da Marinha para
atendimento da regra de
transitoriedade prevista pela RDC
261/2020.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me ao pedido de excepcionalidade p rotocolado pelo Laboratório Farmacêutico da Marinha, CNPJ 00.394.502/0071-57, para o medicamento PIRAZINAMIDA, forma farmacêutica comprimido simples, concentração 500 mg, processo 25000.006019/99-02, disposto no Ofício nº 265/LFM-MB.

Ainda, em 02 de agosto o LFM protocolou o Ofício nº 272/LFM-MB, o qual afirma que apresentou toda a documentação técnica requerida pela regra de transitoriedade da RDC 361/2020 com os perfis de dissolução comparativos realizados internamente entre a condição aprovada e a proposta com preliminares, comprometendo-se a encaminhar posteriormente os resultados dos estudos que estão sendo conduzidos pelo centro habilitado (Centro Avançado de Estudos e Pesquisas CAEP).

A RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 361, DE 27 DE MARÇO DE 2020 estabelece que:

a) inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA - São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. Refere-se à: - substituição ou inclusão de novo detentor de DIFA sem CADIFA; - inclusão de processo de fabricação de detentor de DIFA aprovado com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes; - inclusão de local de fabricação de intermediário ou do IFA de detentor de DIFA aprovado com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes. Se a petição for deferida, a CADIFA será emitida e o processo passará a ser vinculado à CADIFA. O deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos. Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação

O art. 10 da referida RDC estabelece que:

Art. 10. É facultada a adoção dos requisitos descritos no anexo I, item 1 (um), modificações "1a", "1b", "1c", "1d" e "1e", incluídos por esta Resolução na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, para petições de pós-registro de medicamento, cujo lote do medicamento seja fabricado antes de 1º de fevereiro de 2022, desde que a petição seja protocolada antes de 1º de agosto de 2023.

A necessidade de se realizar a inclusão do novo fabricante, segundo o Laboratório, é de que há dificuldade na aquisição do IFA da condição aprovada; o LFM é o único fornecedor desse medicamento na referida concentração no Brasil, e a não inserção de novo fabricante poderá provocar interrupção de fabricação, devido à dificuldade na aquisição do IFA aprovado em registro. A descontinuação da produção desse medicamento pelo LFM, mesmo que temporária, resultaria no desabastecimento do SUS, impactando seriamente o tratamento da tuberculose, o que traria grandes prejuízos para os acometidos por essa doença e, em consequência, para a população brasileira.

Nesse cenário, portanto, o Laboratório Farmacêutico da Marinha, considerando o caráter estratégico da situação apresentada, propõe, excepcionalmente:

a) que seja acatado o presente protocolo, na data prevista na RDC 361/2020 (até 1º de agosto de 2023), com cronograma de aditamento do resultado do perfil de dissolução realizado em centro REBLAS. O medicamento na condição proposta foi fabricado anteriormente a 1º de fevereiro de 2022; e

b) que no ato do protocolo de pós-registro, sejam adicionadas: uma carta do centro REBLAS, informando que o estudo encontra-se em andamento e um perfil de dissolução

realizado internamente, comprovando a semelhança prévia entre os medicamentos.

Este é o relatório.

2. **Análise**

2.1 **Considerações Iniciais**

Primeiramente, é importante contextualizar que o medicamento que aqui discutimos contém o princípio ativo pirazinamida, indicado para o tratamento das diversas formas de tuberculose, em associação com outros medicamentos.

A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível que afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e/ou sistemas. A doença é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch (em homenagem ao Dr. Robert Koch, descobridor da causa da doença). *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK). Outras espécies de micobactérias também podem causar a tuberculose. São elas: *Mycobacterium bovis*, *africanum* e *microti*.

2.2 **Do tratamento**

O tratamento é à base de antibióticos e tem duração de seis meses. É 100% eficaz, mas não pode haver abandono nem irregularidade. Muitas vezes o paciente não recebe o devido esclarecimento e acaba desistindo antes do tempo, por sentir melhora acentuada já nas primeiras semanas de terapia. Para evitar o abandono do tratamento é importante que o paciente seja acompanhado por equipes com médicos, enfermeiros, assistentes sociais e visitantes devidamente preparados, sendo indicado o regime de Tratamento Diretamente Observado (TDO), em que o profissional de saúde acompanha e observa a correta ingestão dos medicamentos. O tratamento irregular pode complicar a doença e resultar no desenvolvimento de tuberculose resistente às drogas utilizadas e, portanto, mais difícil de ser tratada. <https://bvsmms.saude.gov.br/tuberculose-21/#:~:text=A%20tuberculose%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a,descobridor%20da%20causa%20da%20doen%C3%A7a>.

2.3 **Da manifestação da QMED e GGEMD**

Ordinariamente, a fim de contribuir com a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED). A seguir, destaca-se os principais pontos da Nota Técnica 35 (2527856).

A GQMED informou que o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), como Laboratório Oficial, atende as necessidade de medicamentos destinados à atenção básica e programas governamentais estratégicos do Sistema Único de Saúde (SUS), como hanseníase e tuberculose.

Um dos projetos para aperfeiçoar o processo produtivo do LFM é incluir fabricantes de insumos farmacêuticos ao processo produtivo para oferecer alternativas de produção e diminuir a vulnerabilidade ao mercado externo. Conseqüentemente, evita-se o risco de desabastecimento, especialmente de fármacos utilizados em doenças negligenciadas.

Os fármacos utilizados para fabricação de medicamentos para essas doenças são de baixo custo e com pouca disponibilidade comercial. Nesse sentido, o PIRAZINAMIDA se destaca em virtude da dificuldade crescente encontrada nos processos de aquisição do insumo do fabricante Lupin Limited (atualmente utilizado).

Além disso, o medicamento PIRAZINAMIDA faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME, com compra exclusiva pela CGAFME/DAF/SCTIE/MS para atendimento do Programa de Tuberculose. Conforme preconiza o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2018), a PIRAZINAMIDA 500mg é um medicamento de primeira linha, indicado para compor esquemas básicos de tratamento de casos dessa doença.

Ademais a GQMED destacou que atualmente, somente três fabricantes possuem o registro válido da PIRAZINAMIDA como princípio ativo isolado junto à Anvisa: Fundação para o Remédio Popular (FURP), Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) e Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM). No entanto, no momento, a produção efetiva desse medicamento está sendo realizada exclusivamente pelo LFM.

Face ao exposto e somada à publicação do marco regulatório de IFA, o LFM iniciou em 2021 o projeto de pós-registro para incluir outro fabricante de IFA no processo produtivo de PIRAZINAMIDA.

Para atender ao dispositivo previsto no Anexo II da RDC 361/2020, regra de transitoriedade, o LFM reservou amostras de um lote fabricado em 2021 para ser utilizado como lote aprovado comparador. Nesse mesmo ano, foi realizada a aquisição de um novo fabricante para início dos testes e

desenvolvimento do lote piloto. A partir desse momento, as documentações de ambos os fabricantes foram estudadas, comparadas e desenvolvidas, com o lote na condição proposta sendo colocado em estabilidade.

No entanto, o LFM teve dificuldades administrativas para conciliar a contratação tempestiva do centro REBLAS. Vencido o impasse, ocorreu a necessidade de fabricar outro lote na condição aprovada em virtude do prazo de validade da amostra utilizada. Assim, o lote do medicamento foi produzido e encaminhado com a condição proposta para o centro REBLAS, recentemente, para que seja realizado o estudo de perfil de dissolução.

Ocorre que o prazo previsto para protocolo da petição pós-registro no código de assunto 10943 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de novo fabricante do IFA pela RDC 361/2022, no período de transição, é de 01/08/23 e a previsão de recebimento do resultado do estudo do perfil de dissolução pelo centro REBLAS é de 24/08/2023.

Em 01/08/2023, prazo máximo para o protocolo da mudança pós-registro em tela com as provas requeridas pelo Anexo II da Resolução RDC 361/2020, a empresa peticionou a mudança pós-registro de inclusão de novo fabricante de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), sob expediente nº 0801608/23-9.

Ainda pelo Ofício nº 272/LFM-MB, o LFM afirma que apresentou toda a documentação técnica requerida pela regra de transitoriedade da RDC 361/2020 com os perfis de dissolução comparativos realizados internamente entre a condição aprovada e a proposta com preliminares, comprometendo-se a encaminhar posteriormente os resultados dos estudos que estão sendo conduzidos pelo centro habilitado (Centro Avançado de Estudos e Pesquisas CAEP).

Deste modo, continuou a QMED, em sua análise, a informar sobre o Marco Regulatório de Insumos Farmacêuticos Ativos - IFA vigente no país, composto pelas Resoluções RDC 359/2020, 361/2020 e 362/2020, resultado de amplo processo de discussão com o setor regulado para sua implementação.

Complementa ainda que o Perguntas & Respostas da Resolução RDC 73/2016 esclarece que, para insumos que não se enquadram no art. 8º da Resolução RDC 361/2020, como no caso em tela, e com mudanças protocoladas antes de 01/08/2023 e com lotes fabricados antes de 01/02/2022, aplica-se a regra da transitoriedade, ou seja, a empresa pode optar pela apresentação das provas do Anexo II (mudança "1b" ou "1c") ou do Anexo I da RDC 361/2020.

Durante o desenvolvimento da estratégia de submissão do pós-registro de inclusão de novo fabricante de IFA, a Requerente optou pelo Anexo II da RDC 361/2020, sendo requerido, além das condicionantes de protocolização da petição antes de 01/08/2023 e de produção do medicamento antes de 01/02/2022, provas para avaliação da Agência quanto ao impacto da mudança 1.c substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA na qualidade do medicamento. Dentre essas provas previstas, tem-se:

Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho in vitro comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "c" e "e", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho in vitro devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência. **(nosso grifo)**

Conforme relatado pela Requerente, não foi possível a produção em tempo hábil do perfil de dissolução comparativo até a data do protocolo da mudança em 01/08/2023, sob expediente nº 0801608/23-9.

A QMED analisou que a Requerente não indicou explicitamente no pedido se as demais condicionantes para a adoção do Anexo II da RDC 361/2020 foram integralmente atendidas. Assim, consultou o expediente 0801608/23-9 já protocolado e verificou que o lote teste nº 2111013, com o fabricante de IFA proposto, foi fabricado em 11/2021, ou seja, antes de 01/02/2022 como previsto pela regra de transitoriedade.

Após essa contextualização, a QMED entende que, para atender à regra em seu inteiro teor, a Requerente optou pelo peticionamento de forma precária com ausência do perfil de dissolução comparativo, prova esta obrigatória na legislação sanitária de pós-registro para a inclusão de novo fabricante.

Nesta esteira, a Resolução RDC 204/2005 traz a seguinte obrigatoriedade para o agente regulado:

Art. 2º Para os efeitos desta Resolução, consideram-se:
1 - Aditamento - toda e qualquer complementação ao processo, não exigida formalmente, que se limita ao aprimoramento do conhecimento do objeto do processo, não resultando em manifestação diversa da peticionada; (grifo nosso)

Portanto, a figura do Aditamento não é indicada em norma para o protocolo posterior de provas formalmente exigidas

pela legislação.

No entanto, a QMED ponderou que considerando que o medicamento PIRAZINAMIDA faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME para o atendimento do Programa de Tuberculose e que a produção efetiva desse medicamento está sendo realizada exclusivamente pelo LFM, a QMED não vislumbra neste momento incremento de risco para o protocolo posterior da prova requerida; sugere-se ainda que um prazo máximo desse *Aditamento* seja acordado com a Requerente.

2.5 Das considerações da Segunda Diretoria

A **tuberculose** está no rol das chamadas **doenças negligenciadas**, aquelas que afetam principalmente populações de baixa renda e vulneráveis, e proporciona a continuidade do ciclo de desigualdade, pobreza e exclusão social, com graves consequências ao desenvolvimento de um país.

Cabe ressaltar que os fármacos utilizados para a fabricação de medicamentos negligenciados são de baixo custo, com pouca disponibilidade comercial, pois estão relacionados a atender áreas endêmicas e países mais pobres, sendo por este motivo que são, geralmente fabricados por laboratórios públicos.

As doenças negligenciadas incapacitam ou matam milhões de pessoas e representam uma necessidade médica importante que permanece não atendida. Embora as doenças tropicais e a tuberculose sejam responsáveis por 11,4% da carga global de doença, apenas 21 (1,3%) dos 1.556 novos medicamentos registrados entre 1975 e 2004, foram desenvolvidos especificamente para essas doenças. Portanto, 1.535 medicamentos foram registrados para outras doenças. (<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>)

Infelizmente, o Brasil é o país com o maior número de casos notificados de TB nas Américas. Em 2022, cerca de 78 mil pessoas adoeceram por tuberculose no país. O número representa um aumento de 4,9% em relação à 2021, segundo informações da edição especial do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde.

Apesar da tuberculose ter cura, a Organização Pan-Americana da Saúde chamou a atenção para os impactos da pandemia de COVID-19 no Brasil no combate à tuberculose que, pela primeira vez em uma década, registrou um aumento no número de óbitos. <https://www.paho.org/pt/noticias/24-3-2023-dia-mundial-combate-tuberculose-brasil-reforca-aco-es-para-eliminacao-da-doenca#:~:text=O%20Brasil%20%C3%A9%20o%20pa%C3%ADs,Epidemiol%C3%B3gico%20do%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde.>

3. Voto

Em síntese, considerando:

- a) que o medicamento Pirazinamida 500mg foi registrado pela Anvisa por atender aos padrões de qualidade, eficácia e segurança;
- b) que o medicamento PIRAZINAMIDA faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME para o atendimento do Programa de Tuberculose;
- c) a previsão do recebimento do resultado do estudo do perfil de dissolução pelo centro REBLAS é de 24/08/2023;
- d) a informação de que a produção efetiva desse medicamento está sendo realizada exclusivamente pelo LFM;
- e) a avaliação da QMED de que não vislumbra neste momento incremento de risco para o protocolo posterior da prova requerida;

Manifesto-me FAVORÁVEL para que o Laboratório apresente aditamento com os dados adicionais, os resultados do perfil de dissolução realizado por centro REBLAS, até o dia 04/09/2023.

Solicito inclusão deste voto em Circuito Deliberativo para Decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/08/2023, às 10:35, 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 **2530600** e o código CRC **C52F25FE**.

