

## VOTO Nº 67/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.935209/2021-70

Expediente nº 1548038/22-9

Pedido de autorização excepcional para aquisição e utilização de medicamento Cloxam (cloxazolam) 1mg e 2mg comprimidos para fins de condução de Estudo de Bioequivalência e posterior registro de medicamento novo no Brasil.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

### 1. **Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa União Química Farmacêutica Nacional S/A referente à autorização em caráter excepcional para a aquisição e utilização do medicamento Cloxam (cloxazolam) 1mg e 2mg comprimidos para fins de condução de estudo de bioequivalência e posterior registro de medicamento novo no Brasil.

A requerente informa que atualmente não há medicamento com registro sanitário vigente no Brasil contendo o ativo cloxazolam, tendo em vista que o antigo medicamento de referência Olcadil (Novartis), bem como os medicamentos genéricos e similares, tiveram seus registros cancelados nos últimos anos.

A empresa declara o interesse no desenvolvimento e registro deste medicamento no Brasil, e para tanto pretende conduzir estudo de bioequivalência frente ao produto Cloxam (cloxazolam) 1 mg e 2mg comprimido revestido (Laboratório Jaba Reccordati — Portugal) e submeter um pedido de registro de medicamento novo, nos termos do art. 26 da Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, propondo a substituição dos ensaios não-clínicos e clínicos Fase I, II e III, requeridos pela referida norma, pelo estudo de bioequivalência a ser conduzido com o medicamento Cloxam, considerando que a molécula, as concentrações e a indicação pretendidas para o medicamento já teria tido sua segurança e eficácia amplamente comprovadas e validadas por esta Agência por ocasião do deferimento das solicitações de registro avaliadas e aprovadas no passado.

A empresa entende que a condução de eventuais novos estudos clínicos não agregaria nenhum tipo de dado adicional sobre a eficácia e segurança do produto que justificasse sua realização e, muito provavelmente, inviabilizaria a continuidade do projeto de desenvolvimento tendo em vista os custos envolvidos.

Neste contexto, a empresa requer:

1. aprovação para utilização do produto comparador Cloxam para condução de estudo de bioequivalência;

2. substituição dos estudos não-clínicos e clínicos Fase I, II e III pelo estudo de bioequivalência utilizando produto comparador Cloxam registrado e comercializado fora do Brasil para fins de registro de produto novo.

## 2. **Análise**

É preciso destacar que a concessão do registro de Olcadil, conforme o banco de dados iHelps, data de 18/08/1980, em contexto regulatório distinto do atual, com requerimentos técnicos para comprovação de segurança e eficácia absolutamente diferentes da regulamentação vigente. Além disso, ressalta-se que estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, que subsidiam o registro de medicamentos genéricos e similares, tem por objetivo a comparação dos perfis farmacocinéticos de diferentes produtos, em geral administrados em uma única dose, em voluntários adultos e saudáveis. Estes estudos não têm por finalidade a avaliação da segurança e da eficácia de um produto em determinada indicação clínica. O racional destes estudos é a extrapolação dos dados de segurança e eficácia obtidos por meio dos estudos clínicos conduzidos com o medicamento comparador por meio da demonstração da semelhança dos perfis farmacocinéticos, considerando critérios internacionalmente definidos.

Em busca às páginas eletrônicas da agência norte americana (US Food and Drug Administration - US FDA) e da europeia (European Medicine Agency - EMA), não foi identificada nenhuma publicação acerca do ativo cloxazolam.

Por meio da NOTA TÉCNICA Nº 1/2022/SEI/COINC/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, a Coordenação de Inovação Incremental (COINC) informa que em 2019, a detentora do registro de Olcadil solicitou o cancelamento do registro justificando que não tinha mais interesse comercial no produto e em razão da indisponibilidade de fabricante do insumo farmacêutico ativo cloxazolam. Observa-se a possibilidade de se haver indisponibilidade de fabricante do insumo farmacêutico ativo cloxazolam o que inviabilizaria o registro de medicamento contendo tal ingrediente farmacêutico ativo pela União Química Farmacêutica Nacional, essa informação não foi abordada na petição.

Segundo relato da requerente o produto proposto como comparador é o único medicamento atualmente disponível no mercado internacional com o IFA cloxazolam, e a declaração da detentora do registro de Olcadil<sup>(R)</sup> que o cancelamento do registro foi motivado pela indisponibilidade de fabricante do IFA cloxazolam, é necessário considerar se este requerimento seria possível de ser cumprido no momento da solicitação do registro.

Cabe destacar que a aceitabilidade de dados de literatura para subsidiar o registro de medicamentos novos e inovadores está em discussão no âmbito da revisão dos requerimentos técnicos para a comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamentos novos e inovadores previstos pela RDC 200/2017, já tendo sido objeto de consulta pública (Consulta Pública nº 932/2020). Ressalta-se que seja conduzida uma revisão sistemática, com uma análise crítica dos dados disponíveis.

Em linha com os requerimentos que estão sendo elaborados com a revisão da RDC 200/2017, nas submissões baseadas em literatura científica, a solicitação do registro deve ser acompanhada de estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e o medicamento gerador das evidências principais de segurança e eficácia apresentadas para subsidiar o registro, com o objetivo de demonstrar que as evidências provenientes da literatura científica podem ser extrapoladas para o medicamento que está sendo proposto para

registro. O estudo de bioequivalência proposto pela empresa atenderia este requisito.

### 3. Voto

Neste contexto, voto pela **Aprovação** de pedido de excepcionalidade para que a comprovação da segurança e eficácia do medicamento cloxazolam 1mg e 2mg comprimidos possa ser feita por via abreviada, em que sejam aceitos dados regulatórios e de literatura científica, e estudo ponte (bioequivalência) com produto comparador internacional com o objetivo de demonstrar que as evidências provenientes da literatura podem ser extrapoladas para o medicamento objeto do pleito. Destaca-se que a relação risco/benefício do medicamento, bem como, a suficiência e adequabilidade dos dados deverá ser avaliada quando da análise da petição.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 11/05/2022, às 14:42, 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](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 **1839953** e o código CRC **7D6E2A76**.