

VOTO Nº 15/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.935723/2022-96

Expediente nº 0013282/23-9

Pedido de excepcionalidade para aquisição de medicamento de referência/comparador em mercado internacional para viabilização de registro do medicamento fexofenadina 180 mg + pseudoefedrina 240 mg comprimido revestido de liberação prolongada.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos

Relatora: Meiruze de Sousa Freitas

1. **Relatório**

Esta Segunda Diretoria recebeu solicitação excepcional da empresa Eurofarma Laboratórios S.A. para aquisição de medicamento de referência/comparador em mercado internacional para viabilização de registro do medicamento fexofenadina 180 mg + pseudoefedrina 240 mg comprimido revestido de liberação prolongada.

A empresa informa que pretende comercializar o medicamento fexofenadina 180 mg + pseudoefedrina 240 mg comprimido revestido de liberação prolongada, contendo os mesmos princípios ativos e concentração do medicamento Allegra D 24h, registrado na Anvisa. Allegra D encontra-se registrado na Anvisa na forma farmacêutica comprimido revestido de liberação prolongada, nas concentrações 60mg/120mg e 180mg/240mg, pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, que solicitou a descontinuação dessa concentração e não há mais nenhum medicamento com esses princípios ativos e concentração na lista de referência da Anvisa.

Segundo a requerente, a CETER esclareceu que a empresa fabricante do medicamento Allegra D 24h foi questionada e a resposta da empresa indicou a ausência de produto no mercado nacional e que há diferença entre o medicamento disponível internacionalmente e o registrado na Anvisa, não havendo no momento medicamento disponível para eleição como referência contendo cloridrato de fexofenadina 180 mg + cloridrato de pseudoefedrina 240 mg na forma de comprimido revestido de liberação prolongada.

Diante do atual cenário regulatório, no qual o medicamento Allegra D 24h (cloridrato de fexofenadina + cloridrato de pseudoefedrina 180 mg + 240 mg comprimido revestido de liberação prolongada), da empresa Sanofi, possui registro ativo nesta Anvisa desde 16/11/2009, e foi comercializado até Setembro/2022, já possuindo segurança e eficácia bem estabelecidos, e que o medicamento Allegra D 24h está registrado na agência reguladora Americana Food and Drug Administration (FDA) - Autoridade Reguladora

Estrangeira Equivalente à Anvisa - desde 10/19/2004 pela mesma empresa, Sanofi, com comercialização ativa nos Estados Unidos desde então, e considerando a indisponibilidade do medicamento de referência no mercado nacional, bem como a necessidade da Eurofarma em dar andamento ao seu desenvolvimento e programar os estudos comparativos para fins de registro de medicamento genérico de cloridrato de fexofenadina + cloridrato de pseudoefedrina 180 mg + 240 mg comprimido revestido de liberação prolongada, e tendo em vista que a utilização de um medicamento de referência internacional para registro de novos medicamentos não está no escopo das resoluções da Anvisa, a requerente solicita:

Autorização em caráter excepcional para aquisição do medicamento de referência Allegra D 24h, RLD registrado na FDA, e comercializado nos Estados Unidos, para condução dos estudos comparativos para fins de registro do medicamento genérico cloridrato de fexofenadina + cloridrato de pseudoefedrina 180 mg + 240 mg comprimido revestido de liberação prolongada, como pleito principal oriundo desta solicitação de excepcionalidade.

Na impossibilidade de registro como medicamento genérico, e ainda que haja nesta Anvisa registro válido de medicamento semelhante, a Eurofarma solicita excepcionalidade para registro de seu medicamento na categoria de medicamento inovador (inovação diversa ou outra que esta Anvisa julgar mais adequada), optando pela via de desenvolvimento abreviado, conduzindo estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência com o medicamento comparador internacional Allegra D 24h adquirido nos Estados Unidos, para extrapolar as evidências de segurança e eficácia por meio da comparabilidade dos perfis farmacocinéticos em estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Esse é o relatório e passo à análise.

2. **Análise**

De fato, no processo de registro de Allegra D (25351.189991/2019-20) há o comunicado de descontinuação definitiva de fabricação (expediente 2534222/21-3) protocolado em 30/06/2021, no qual a empresa declara desinteresse na comercialização do medicamento, mas esclarece que mantém disponível no mercado o Allegra D na concentração 60mg + 120mg, atualmente descrito na lista de medicamento de referência. Ressalte-se que o registro da concentração 180mg/240mg de Allegra D ainda se encontra válido.

De acordo com o art. 35 da RDC 753/2022, não será aceita solicitação de registro de medicamento na categoria de medicamento novo ou inovador para medicamentos passíveis de enquadramento como medicamento genérico ou similar. Assim, enquanto o registro de Allegra D 180mg/240mg ainda estiver válido, conforme previsto no art. 39 da RDC 753/2022, um produto com as mesmas características (mesma forma farmacêutica, mesma concentração e mesmas indicações) deve ser enquadrado como medicamento genérico ou similar.

Na possibilidade que o registro de Allegra D 180mg/240mg venha a ser cancelado, o enquadramento regulatório mais adequado para o produto proposto pela Eurofarma seria como medicamento inovador, na categoria de registro de medicamento inovador (nova concentração), nos termos da alínea d, inciso II, art. 2º da IN 184/2022.

Ainda de acordo com a RDC 753/2022, na hipótese do registro como medicamento inovador, seria possível o registro do medicamento pela via de desenvolvimento abreviado considerando que parte das informações necessárias para a comprovação da

segurança e da eficácia do medicamento poderiam ser provenientes de estudos não conduzidos pelo ou para o solicitante. Contudo cabe ressaltar a necessidade de estudo ponte para extrapolação dos dados de segurança e eficácia conforme § 1º, art. 28 da RDC 753/2022.

Conforme previsto no §4º do art. 28 da RDC 753/2022, o medicamento comparador a ser utilizado nos estudos ponte deve possuir eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto à autoridade sanitária competente, podendo ser o medicamento de referência nacional ou outro acordado com a Anvisa. Assim, apesar da possibilidade prevista na norma, em se utilizar outro comparador que não o referência nacional para o desenvolvimento clínico de medicamentos novos e inovadores, o uso de outro produto como comparador deve ser justificado pela inviabilidade do uso de um comparador nacional.

Em seu pedido, a Eurofarma expõe a impossibilidade da utilização de Allegra D 60mg/120mg em função da diferença de posologia e do sistema de liberação, que possuem impacto direto na farmacocinética do produto.

Como comparador internacional, a empresa propõe o medicamento Allegra D 24, da empresa Sanofi, aprovado pela FDA e comercializado nos Estados Unidos, este medicamento é o Reference Listed Drug (RLD) e teve seu registro aprovado na FDA em 19/10/2004 (NDA 021704), sendo comercializado como OTC desde então, existindo, portanto, um uso estabelecido no exterior superior a 10 anos. Como mencionado pela empresa, a FDA é uma das Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) à Anvisa de acordo com a [RDC 750/2022](#).

A GESEF entende que no contexto do uso de um comparador internacional, as evidências principais de segurança e eficácia para suportar o registro do produto serão os dados de literatura, devendo, portanto, ser atendidos os requerimentos previstos no §2º do art. 28 da RDC 753/2022.

Ressalta-se que, a despeito de a via de desenvolvimento abreviado ser baseada no conhecimento prévio de parte (ou do todo) das informações necessárias para subsidiar o registro de um medicamento, que permitirá em certos casos a substituição da condução de alguns estudos por informações já disponíveis, o dossiê apresentado no momento da solicitação do registro deve conter todas as informações não clínicas e clínicas necessárias para a avaliação do benefício-risco do medicamento.

Ainda, segundo a GESEF, a submissão de registro de um medicamento pela via de desenvolvimento abreviado não exime a empresa do cumprimento de todos os itens estabelecidos pela RDC 47/2009 que estabelece os requisitos mínimos para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Dessa forma, caso a bula do medicamento OTC, registrado pela agência americana, não contenha todos os itens requeridos na regulamentação nacional, a empresa deverá providenciar essas informações que deverão ser embasadas por meio de estudos clínicos; estudos não clínicos; estudos ponte; literatura científica; ou dados técnicos, conforme RDC 753/2022.

A GESEF informa que está em elaboração o Guia para submissão de registro baseado em dados de literatura, e recomenda que, enquanto este não seja publicado, sejam seguidas as orientações da versão publicada na Consulta Dirigida nº 8/2021.

Sendo assim, esta relatoria entende que parece mais adequada a concessão da excepcionalidade para o enquadramento como medicamento inovador nos termos da legislação vigente, tendo em vista que o registro do medicamento Allegra D 180mg/240mg

ainda está válido, no entanto, a empresa detentora do seu registro declarou que não tem mais interesse na comercialização do medicamento (SEI2190049):

Houve notificação de descontinuação de fabricação/importação definitiva para o medicamento Allegra D em 30/06/2020, para as apresentações na concentração de fexofenadina 180 mg + pseudoefedrina 240 mg comprimido revestido de liberação prolongada. Na notificação, a empresa esclareceu que por motivos estratégicos não apresentava mais interesse na comercialização do produto AllegraD 24 horas (cloridrato de fexofenadina + cloridrato de pseudoefedrina – 180mg + 240mg). Ressaltou que mantém disponível no mercado o Allegra D (cloridrato de fexofenadina + cloridrato de pseudoefedrina – 60mg + 120mg), medicamento este que apresenta os mesmos princípios ativos e indicação, diferindo apenas na concentração e posologia, o que não acarreta nenhum prejuízo ao consumidor. (grifo nosso)

O enquadramento como medicamento inovador permitiria a entrada do medicamento na lista de medicamentos de referência da Anvisa para o posterior registro de genéricos e similares, o que ampliaria o acesso ao medicamento.

3. Voto

Por todo exposto, voto pela aprovação do pedido de excepcionalidade para enquadramento do referido medicamento como inovador, podendo ser utilizado o comparador internacional indicado pela Eurofarma, ressaltando que as evidências principais de segurança e eficácia serão os dados de literatura científica, devendo ser atendidos os requerimentos previstos no arts. 27 e 28 da RDC 753/2022.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 10/01/2023, às 14:14, 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 **2204939** e o código CRC **FB69CCA2**.