

**VOTO Nº 7/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

 Processo nº 25351.934724/2021-32  
 Expediente nº 8554246/21-7

Solicitação de registro de medicamentos similares com uso excepcional de medicamento de referência internacional.

Área responsável: GGMed/DIRE2

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Trata-se de solicitação de excepcionalidade para utilização de medicamento de referência internacional para realização de estudos comparativos (equivalência farmacêutica) para fins de registro de medicamento similar junto à Anvisa.

A empresa PHS do Brasil Ltda. informou que pretende conduzir estudos de equivalência farmacêutica para fins de registro de medicamentos similares (cloridrato de articaína 40 mg/mL + epinefrina 0,01 mg/mL, solução injetável e cloridrato de lidocaína 20 mg/mL + epinefrina 0,01 mg/mL, solução injetável), 40 mg, junto à Anvisa. Ambos produtos são usados como anestésicos locais de uso odontológico. Tais estudos constam como requisitos técnicos de serem cumpridos para o registro de medicamentos similares, conforme descrito no capítulo V da RDC 200/2017 que dispõe sobre o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.

A motivação para a solicitação da empresa se justifica pela impossibilidade de eleição do medicamento atualmente registrado pela Anvisa denominado Articaína (cloridrato de articaína 40 mg/mL + epinefrina 0,01 mg/mL, solução injetável) e Alphacaine (cloridrato de lidocaína 20 mg/mL + epinefrina 0,01 mg/mL, solução injetável) cuja empresa detentora do seu registro de ambos produtos é a DFL Indústria e Comércio S/A. A impossibilidade de eleição tanto do Articaína quanto do Alphacaine como medicamentos de referência foi informado à PHS do Brasil por meio dos ofícios 3217298/20-2 de 21/09/2020 e 2266026/21-7 de 11/06/2021 em resposta à solicitação de expediente 2238038/20-8 e 1177026/21-1 solicitando a eleição de tais produtos. A não eleição dos produtos Articaína e Alphacaine é devido ao fato de que os mesmos foram registrados em outro contexto regulatório onde foram apresentados somente dados de literatura como comprovação de segurança e eficácia, não cumprindo assim o disposto no art. 10 e 11 da RDC 35/2012:

Art. 10. Medicamento de Referência é um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa. (grifo nosso)

Art. 11. O medicamento que ingressa na Lista de Medicamentos de Referência torna-se parâmetro de eficácia terapêutica, segurança e qualidade para o registro de outros medicamentos.

Além disso, como os produtos Articaína e Alphacaine se tratam atualmente dos únicos produtos contendo os ingredientes farmacêuticos ativos (IFA) na concentração em questão e cuja forma farmacêutica é solução injetável, não se vislumbra a eleição de qualquer outro medicamento de referência para tais associações. Em outras palavras, ambos produtos são considerados **similares únicos de mercado**.

Como alternativa à impossibilidade de eleição de um medicamento de referência nacional, a empresa propôs a utilização como medicamento comparador dos estudos de equivalência farmacêutica, o produto denominado **Septocaine** (cloridrato de articaína 40 mg/mL + epinefrina 0,01 mg/mL, solução injetável) e **Lignospan Standard** (cloridrato de lidocaína 20 mg/mL + epinefrina 0,01 mg/mL, solução injetável), ambos manufacturados pelo mesmo fabricante, Deproco Inc. Ressalta-se que ambos produtos são descritos como padrão de referência (RS) no Orange Book (lista de medicamentos de referência da Food and Drug Administration):

Mkt. Status	Active Ingredient	Proprietary Name	Appl. No.	Dosage Form	Route	Strength	TE Code	RLD	RS	Applicant Holder
RX	ARTICAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE	ORABLOC	N022466	INJECTABLE	INJECTION	4% EQ 0.009MG BASE/1.8ML (EQ 0.005MG BASE/ML)		RLD		PIERREL S.P.A.
RX	ARTICAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE	ORABLOC	N022466	INJECTABLE	INJECTION	4% EQ 0.018MG BASE/1.8ML (EQ 0.01MG BASE/ML)		RLD	RS	PIERREL S.P.A.
RX	ARTICAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE	SEPTOCAINE	N020971	INJECTABLE	INJECTION	4% EQ 0.0085MG BASE/1.7ML (4% EQ 0.005MG BASE/ML)		RLD	RS	DEPROCO INC
RX	ARTICAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE	SEPTOCAINE	N020971	INJECTABLE	INJECTION	4% EQ 0.017MG BASE/1.7ML (4% EQ 0.01MG BASE/ML)		RLD	RS	DEPROCO INC

Mkt. Status	Active Ingredient	Proprietary Name	Appl. No.	Dosage Form	Route	Strength	TE Code	RLD	RS	Applicant Holder
RX	EPINEPHRINE BITARTRATE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	LIGNOSPAN FORTE	A088389	INJECTABLE	INJECTION	EQ 0.02MG BASE/ML; 2%			RS	DEPROCO INC
RX	EPINEPHRINE BITARTRATE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	LIGNOSPAN STANDARD	A088390	INJECTABLE	INJECTION	EQ 0.01MG BASE/ML; 2%			RS	DEPROCO INC

**2. Análise**

Em consulta à área técnica, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) informou, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 16/2021/SEI/CETER/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (1723969) que em virtude da impossibilidade de eleição de um medicamento de referência seguindo os pressupostos da RDC 35/2012, a única alternativa viável para a realização dos ensaios comparativos necessários à realização registro de medicamento junto à Anvisa é a utilização como comparador um medicamento comercializado em outro país. Destaca-se também que a empresa sugeriu a utilização dos medicamentos **Septocaine** e **Lignospan Standard**, que se encontra disponível no mercado norte americano, que conhecidamente aplica as regras refere a medicamentos da food and drug administration (FDA), sendo comercializado, portanto, em um mercado altamente regulado. Assume-se também que por ser um mercado altamente

regulado, aplicam-se também o conteúdo dos guias do *International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

A GGMed informou ainda que tal estratégia foi utilizada também algumas outras vezes para adequação de produtos já registrados pela Anvisa que estavam impedidos de fazer os ensaios comparativos para se adequarem ao disposto na RDC 134/2003 por não haver medicamento comparador ou para permitir o registro de novos medicamentos genéricos/similares junto à Anvisa. Sendo assim, sugeriu o **deferimento** de tal solicitação.

### 3. Voto

De todo o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao pedido de excepcionalidade relacionada à solicitação da empresa PHS do Brasil Ltda. para utilização do medicamentos **Septocaine** e **Lignospan Standard** como medicamento comparador para permitir o registro de medicamento similar junto à Anvisa. Destaca-se, contudo, que se aplica à empresa todo o restante da regulamentação vigente para registro do medicamento junto à Anvisa, incluindo a RDC 41/2000 que determina a aquisição do medicamento de referência (comparador) pelo Centro de equivalência farmacêutica contratado para a execução do estudo.

Encaminhado para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 21/01/2022, às 15:07, 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 **1726863** e o código CRC **15CD0724**.