

## VOTO Nº 245/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.930993/2021-20

Expediente nº 8458500/21-3

Analisa a solicitação de excepcionalidade para condução de estudo clínico em substituição ao estudo de bioequivalência.

Área responsável: CETER/GGMED

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

### 1. Relatório

Trata-se de pleito da empresa União Química Farmacêutica Nacional S.A. com solicitação para tratamento em caráter excepcional para a condução de um estudo clínico de não-inferioridade em substituição ao estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, com a finalidade de comprovação de segurança e eficácia de medicamento à base de cloridrato de fenazopiridina 200mg na forma farmacêutica comprimido, nos termos da documentação apresentada por meio da Carta a esta ANVISA.

A referida empresa declarou ser detentora do registro do medicamento similar Urovit (cloridrato de fenazopiridina), processo 25351.707759/2008-23, o qual teve a renovação de registro indeferida por meio da Resolução RE nº 2497, de 03 de setembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 171, de 08/09/2015, tendo sido o indeferimento objeto de recurso administrativo interposto pela empresa. O referido recurso foi avaliado pela Gerência Geral de Recursos (GGREC) que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 232/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA. Foi protocolado então Recurso Administrativo em 2<sup>a</sup> instância, o qual a Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, CONHECER E NEGAR PROVIMENTO ao recurso, nos termos do voto do relator – Voto nº 91/2021/SEI/DIRE1/Anvisa, conforme ARRESTO N° 1.459, de 29 de setembro de 2021, estando, portanto, o registro do medicamento Urovit inválido desde a publicação do Arresto nº 1459 no DOU nº 186, em 30/09/2021.

Assim, em 29/11/2021, o cancelamento do registro de Urovit foi publicado no DOU nº 223, por meio da Resolução RE nº 4.441, de 25/11/2021.

É importante relatar que a motivação do indeferimento da renovação de registro foi a ausência de um estudo de bioequivalência com resultado satisfatório entre o produto objeto do pleito e o medicamento de referência Pyridium (Lab. Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A). A empresa esclareceu que se dedicou à condução deste estudo desde que a exigência para apresentação de estudo de bioequivalência para medicamentos isentos de prescrição passou a vigorar com a alteração da RDC 134/03 pela RDC 37/11, entretanto, declarou ter enfrentado extrema dificuldade na condução de tal estudo.

Ressaltou ainda, que o medicamento Urovit está no mercado brasileiro desde

novembro de 2000, quando foi registrado pela empresa Bio Macro Laboratório Farmacêutico LTDA, tendo sido transferido para a empresa União Química em fevereiro de 2011 devido à incorporação daquela empresa, e que atualmente é o único medicamento em comercialização além do medicamento de referência, cuja relevância para a companhia e para o mercado em geral é bastante clara, e que uma eventual descontinuação certamente causaria desabastecimento.

Considerando a importância deste medicamento para a empresa e para manutenção de tal alternativa para o tratamento de infecções urinárias, a empresa requer que excepcionalmente seja aprovada a possibilidade de condução de um estudo clínico de não inferioridade que possa demonstrar a segurança e a eficácia do produto para que a empresa possa:

i) requerer a reconsideração do indeferimento de seu recurso em função deste fato novo que ora está em debate;

ii) tenha a possibilidade de peticionar um novo registro deste medicamento, conforme RDC 200/17 e consiga atender ao mercado brasileiro.

A empresa reforçou ainda, que existe na RE nº 1.170/2006, item 1.C a previsão para substituição do estudo de bioequivalência em casos em que não é possível quantificar o fármaco na circulação de forma precisa e exata, devido à baixa concentração, e requer que esta possibilidade se estenda para o caso enfrentado pela empresa em função da variabilidade encontrada nos estudos conduzidos, bem como os poucos dados de literatura disponíveis.

Na documentação, foi também apresentado cópia de ata de reunião ocorrida em 21/10/2021, com a participação da Coordenação de Inovação Incremental (COINC) e a Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER) e representantes da empresa União Química (Audiência 45754), na oportunidade em que a empresa apresentou as dificuldades enfrentadas para a condução do estudo e solicitou a possibilidade de condução de um estudo clínico em substituição ao estudo de bioequivalência para subsidiar o registro do medicamento Urovit. Na ocasião, a empresa foi orientada a solicitar a excepcionalidade, objeto desta manifestação.

## 2. Análise

Inicialmente para essa análise é importante revisitar as definições da Lei nº 6360, de 1976 e da Resolução RDC nº 200, de 2017 (destacadas abaixo), considerando que existe registro válido de medicamento com o insumo farmacêutico ativo cloridrato de fenazopiridina, na mesma concentração e forma farmacêutica do medicamento Urovit, este deve ser enquadrado como medicamento genérico ou medicamento similar, fato corroborado pelo registro até então existente do produto (processo 25351.707759/2008-23).

### Lei nº 6360, de 1976:

Art. 3º...:

*XX - Medicamento Similar – aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, que apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;*

*XXI – Medicamento Genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se*

pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI;...

O Art. 45 da Resolução RDC nº 200, de 2017 prevê que a solicitação de registro de medicamentos similares e genéricos, além da documentação administrativa e a documentação técnica de qualidade, deverão ser protocolados os estudos de bioequivalência de acordo com as orientações disponíveis na página eletrônica da Anvisa.

Ainda de acordo com as mesmas previsões regulatórias, um medicamento genérico/similar deve demonstrar a intercambialidade ao medicamento de referência, sendo a definição de produto farmacêutico intercambiável aquele equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança. Portanto, a demonstração da intercambialidade é característica precípua prevista em lei para medicamentos genéricos e similares.

Via de regra, a demonstração da intercambialidade é feita por meio de estudos de bioequivalência, conforme previsto no já citado art. 45 da RDC 200/2017. Ao se demonstrar a semelhança dos perfis farmacocinéticos por meio de um estudo de bioequivalência, dentro de critérios internacionalmente reconhecidos, extrapola-se as evidências de segurança e eficácia obtidas com os estudos clínicos conduzidos com o medicamento de referência para o medicamento genérico ou similar.

Na "Carta Autorização de Importação de Excepcionalidade" (1662022) a empresa forneceu elementos que foram avaliados pela Coordenação de Equivalência Terapêutica (1695250) e compreendemos que devido à alta variabilidade do medicamento de referência, ainda que seja conduzido um estudo de bioequivalência com um grande número de voluntários, não seria possível garantir a demonstração da bioequivalência entre o produto Urovit e o medicamento de referência Pyridium.

A alternativa proposta pela empresa foi então a condução de um estudo clínico de não inferioridade, comparando Urovit e Pyridium. Contudo, o conceito do estudo de não inferioridade diverge do conceito de equivalência, haja vista que foca somente na parte inferior do intervalo, ao indicar que um produto não seria inferior ao outro. Considerando essa diferença tanto no conceito, quanto no que os dados revelariam, entendemos que a própria classificação do medicamento Urovit como similar estaria em descompasso com a prova de eficácia e segurança apresentada.

Uma alternativa para viabilizar o registro de Urovit seria o enquadramento na seção VII do capítulo V da RDC 200/2017, registro de medicamento com mesmo IFA de medicamento novo já registrado (código de assunto 10775). Para essa categoria, diversas são as fontes de evidências aceitas para a comprovação de segurança e eficácia, por exemplo, estudos de não inferioridade.

É importante esclarecer que, conforme previsto no parágrafo único do art. 39 da RDC 200/2017, esta categoria regulatória não se aplica aos medicamentos enquadrados como genéricos e similares para os quais haja viabilidade técnica para a realização de equivalência farmacêutica e estudo de biodisponibilidade relativa (bioequivalência) para comprovação de eficácia e segurança do medicamento, o que não é o caso ora em tela, haja vista a constatação da inviabilidade de se demonstrar a bioequivalência entre os produtos.

De toda forma, é imprescindível que o desenho do estudo clínico seja discutido com a Coordenação de Inovação Incremental (COINC) e Coordenação de Pesquisa Clínica (COPEC) previamente ao seu início, uma vez que a definição dos *endpoints* é crucial para que o estudo forneça resultados robustos e confiáveis. Ademais, ressaltamos que os

*endpoints* a serem considerados no estudo devem ser sensíveis para evidenciar diferenças entre os medicamentos teste e comparador, se houver.

Para tanto, recomendamos que a empresa avalie as orientações de guias de autoridades internacionais para a condução de estudos clínicos na condição clínica a ser pleiteada, observando qual o desenho de estudo seria o mais adequado para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia do produto Urovit.

### 3. Voto

Diante do exposto, Voto pela não Aprovação do pleito da empresa para a condução de um estudo clínico de não-inferioridade em substituição ao estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, com a finalidade de comprovação de segurança e eficácia de medicamento à base de cloridrato de fenazopiridina 200mg na forma farmacêutica comprimido, considerando que a apresentação de um estudo de não inferioridade não atenderia ao requisito legal da demonstração da intercambialidade para o registro de um medicamento similar.

Sendo este o meu voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada.

Por fim solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 23/12/2021, às 18:58, 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 **1721549** e o código CRC **A6AE468B**.