

VOTO Nº 83/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.912743/2021-16

Expediente nº 1903366/21-6

Solicitação de excepcionalidade para utilização de medicamento de referência internacional para realização de estudos comparativos (equivalência farmacêutica, perfil de dissolução comparativo e bioequivalência) para fins de se realizar mudanças pós-registro no medicamento Hixizine da empresa Theraskin Farmacêutica Ltda.

Área responsável: CETER/GGMED

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitação feita pela empresa Theraskin Farmacêutica Ltda, de excepcionalidade para realização de estudos de biodisponibilidade relativa, bioequivalência e perfil de dissolução comparativo utilizando como comparador o medicamento de referência internacional descrito no Orange Book (FDA), Hidroxyzine 25 mg comprimido revestido, produzido pela empresa Pliva Inc.

A empresa Theraskin Farmacêutica Ltda informou que pretende conduzir estudos de equivalência farmacêutica, perfil de dissolução comparativo e bioequivalência para realização de mudanças pós-registro do seu produto Hixizine (cloridrato de hidroxizina), 25 mg, comprimido revestido. Sendo assim, para cumprimento das normas vigentes, art. 25 da Resolução RDC 73/2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências, é necessário que a empresa conduza os ensaios comparativos utilizando-se do medicamento de referência eleito como comparador.

Entretanto, atualmente não há medicamento de referência eleito para o fármaco cloridrato de hidroxizina 25 mg em comprimido revestido, já que o antigo medicamento de referência, Prurizin, teve seu registro cancelado e foi excluído da lista de medicamentos de referência em junho de 2018.

Em julho de 2018 a empresa Theraskin Farmacêutica Ltda, em reunião com as Gerência de Segurança e Eficácia (GESEF) e Gerência de Pós Registro (GEPRE), atualmente Gerência da Qualidade do Medicamento (GQMED), informou a existência de um documento publicado na forma de *draft* pela agência reguladora dos Estados Unidos (FDA) descrevendo a não necessidade de realização de estudos de bioequivalência para tal produto (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Hydroxyzine_HCl_tabs_88617_88618_88619_RC06-10.pdf). Frente a tais informações e com a ausência do medicamento de referência eleito pela Anvisa, a GESEF concordou, naquele momento, com a abordagem proposta pela empresa pela não apresentação do estudo de bioequivalência. Entretanto, a empresa ficaria obrigada a apresentar alguns estudos comparativos *in vitro* vinculado ao seu pós-registro e utilizando o medicamento de referência descrito no Orange Book (FDA), Hidroxyzine 25 mg comprimido

revestido, produzido pela empresa Pliva Inc.

Contudo, em 2021 a empresa Theraskin Farmacêutica Ltda entrou em contato com a Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER) por meio dos SATs 2021024374 e 2021043959 descrevendo que a FDA havia alterado seus regulamentos informando nesse momento a necessidade de realização de estudo de bioequivalência para produtos contendo cloridrato de hidroxizina como princípio ativo e questionou novamente sobre a possibilidade de apresentar somente os ensaios comparativos *in vitro* acordados anteriormente para suportar seu pós-registro. A CETER por sua vez respondeu que, para o completo seguimento da RDC 37/2011, que informa que produtos sólidos orais de liberação imediata não são passíveis de bioisenção e da RDC 73/2016 que descreve a necessidade de realização de estudo de bioequivalência utilizando como comparador medicamento de referência, a empresa deverá solicitar inicialmente a eleição de um medicamento de referência para posteriormente utilizá-lo como comparador nos ensaios comparativos (equivalência farmacêutica, perfil de dissolução comparativo e bioequivalência).

Nesse momento, a empresa então argumentou que em virtude da orientação dada pela Anvisa à empresa em 2018, ela já havia iniciado o desenvolvimento do seu produto utilizando como comparador o medicamento de referência registrado na FDA (medicamento produzido pela empresa Pliva Inc.) e que, portanto, seria prejudicada por ter que reiniciar o seu desenvolvimento utilizando outro medicamento comparador que ainda seria eleito pela Anvisa.

Diante da ausência de medicamento de referência eleito pela Anvisa para o medicamento cloridrato de hidroxizina 25 mg em comprimidos revestidos, o pedido de excepcionalidade em tela é plenamente justificável.

2. **Análise**

Relatada a situação que motivou a solicitação de excepcionalidade para autorização da utilização do comparador internacional para a condução dos estudos de biodisponibilidade relativa, bioequivalência e perfil de dissolução como provas de qualidade, segurança e eficácia para subsidiar as mudanças pós-registro do produto Hixizine (cloridrato de hidroxizina), 25 mg, comprimido revestido.

Esclareço que com a ausência no mercado nacional de um possível comparador a ser utilizado nos ensaios de perfil de dissolução, biodisponibilidade relativa e bioequivalência para o produto Hixizine (cloridrato de hidroxizina), 25 mg, comprimido revestido, a alternativa plausível para a condução desses estudos é a aquisição de um medicamento de referência em território internacional, estratégia que também tem sido utilizada para a adequação de medicamentos de referência em avaliação e similares únicos de mercado já registrados, que não foram adequados pela Resolução RDC 134/2003.

Destaca-se que a utilização do medicamento de referência comercializado nos EUA como comparador é objetivo de solicitação de excepcionalidade em virtude da impossibilidade de sua eleição pela Anvisa como medicamento de referência, já que o mesmo não é comercializado no Brasil.

Esse pedido de excepcionalidade é justificado pelo não cumprimento do artigo 25 da RDC 73/2016, que demanda a utilização do medicamento de referência eleito pela Anvisa como comparador para a condução de tais estudos comparativos, e, pela ausência de medicamento de referência eleito pela Anvisa.

Ressalta-se também que os medicamentos comercializados nos Estados Unidos estão em concordância com os guias do *International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Portanto, o mercado de medicamentos norte americano é considerado como sendo altamente regulado.

Sendo esta a análise do pleito em questão.

3. **Voto**

Por todo exposto, e considerando que a não utilização do medicamento de referência eleito pela Anvisa não irá comprometer a comprovação de segurança e eficácia para o produto da empresa Theraskin, uma vez que a proposta da empresa é utilizar como comparador o medicamento de referência comercializado nos EUA, **Voto pela APROVAÇÃO** da utilização do medicamento referência internacional Hidroxyzine 25 mg comprimido revestido, produzido pela empresa Pliva Inc., para condução de estudos de bioequivalência, biodisponibilidade relativa, equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo com a finalidade de comprovação de segurança, eficácia e qualidade do medicamento Hixizine (cloridrato de hidroxizina), 25 mg, comprimido revestido, para as mudanças pós-registro pleiteadas.

Dessa forma, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/05/2021, às 18:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1454634** e o código CRC **B43CF17F**.