

VOTO Nº 118/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.914048/2021-81

Expediente nº 2421261/21-0

Analisa solicitação de excepcionalidade, para o produto esomeprazol, de uso de comparador internacional para a condução dos estudos de comparabilidade e a autorização para a compra e importação do medicamento internacional para a condução dos estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitação realizada pela empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, em caráter excepcional, para o produto esomeprazol granulado para suspensão de liberação retardada (sachê) 2,5mg, 5mg e 10mg, de aceitação do uso de comparador internacional (ou medicamento de referência internacional) para a condução dos estudos de comparabilidade e a autorização para a compra e importação do medicamento internacional para a condução dos estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência, ou seja, a aquisição do medicamento comparador internacional diretamente pelo Aché Laboratórios, ao invés do centro de pesquisa.

A empresa justificou a concessão do tratamento excepcional em razão do desabastecimento da ranitidina, desencadeado pelas medidas regulatórias tomadas por motivos de segurança em função da identificação de nitrosaminas (NDMA) nos insumos de ranitidina. Atualmente, a ranitidina é o único ativo disponível no Brasil com indicação para a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em pacientes pediátricos menores de um ano. Dessa forma, a empresa apresentou o esomeprazol como uma alternativa terapêutica, considerando a disponibilidade do produto no mercado americano. O medicamento de referência sugerido pela empresa é o produto Nexium, granulado para suspensão de liberação retardada.

A forma farmacêutica proposta pela empresa (grânulos) já esteve registrada na Anvisa na concentração de 10mg, sob o nome comercial Nexium, de titularidade da empresa AstraZeneca do Brasil, com indicação para o tratamento de pacientes pediátricos de 1-11 anos com DRGE, tendo o registro sido cancelado em 21/07/2014 por falta de interesse comercial da detentora do registro. Ressalta-se que as apresentações em grânulos de 10mg não foram comercializadas no país.

Quanto às alternativas terapêuticas disponíveis no país, a empresa declarou que o produto Losec Mups, omeprazol na forma farmacêutica comprimido dispersível tem indicação para uso adulto e pediátrico a partir de um ano, e o produto Pantozol, medicamento de referência para a molécula pantoprazol sódico, tem indicação para uso adulto e pediátrico

acima de 5 anos. Os demais inibidores de bomba de prótons aprovados pela ANVISA não têm indicação para uso pediátrico.

A empresa ressaltou que, diante da retirada do mercado dos produtos à base de ranitidina, e considerando as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no mercado nacional, há particular preocupação com os lactentes entre um mês e um ano que necessitem de inibição da secreção ácida, devido a indisponibilidade no Brasil de produtos que contemplam esse público.

Declarou ainda, que no cenário internacional há produtos com indicação para essa faixa etária, como a famotidina em suspensão oral, o omeprazol magnésico suspensão oral e o esomeprazol magnésico suspensão oral, sendo ressaltado que o esomeprazol é aprovado pelo FDA para o uso em crianças entre um mês e um ano no tratamento de curto prazo (até 6 semanas) de esofagite erosiva devida a DRGE mediada por ácido, tendo sido apresentada ainda uma breve revisão da literatura com a experimentação clínica de esomeprazol na população pediátrica.

Dessa forma, levando em consideração que não há produtos disponíveis no mercado brasileiro contendo esomeprazol, sob a forma farmacêutica adequada para atendimento do público infantil acima de 1 mês, que ficará desabastecido, a empresa deseja desenvolver um novo produto contendo esomeprazol magnésio sob a forma farmacêutica de grânulos para suspensão.

Neste sentido, a empresa solicitou a concessão de tratamento excepcional para o desenvolvimento clínico de grânulo para suspensão de esomeprazol magnésio, utilizando para a condução dos estudos de biodisponibilidade relativa o medicamento de referência internacional Nexium® Delayed-Release for Oral Suspension, registrado no FDA. O uso do comparador internacional (Nexium) teria como motivo principal a indicação terapêutica, visto que os medicamentos de referência nacionais contendo a mesma molécula não possuem a indicação para a pacientes pediátricos menores de 1 ano e maiores de 1 mês.

2. Análise

Para avaliação deste pleito, referente a autorização para utilizar o medicamento Nexium® Delayed-Release for Oral Suspension (esomeprazol) 10mg granulado para suspensão, registrado desde 2008 no FDA e classificado como *reference listed drug*, como o comparador de um estudo de bioequivalência a fim de comprovar a eficácia, segurança e qualidade do produto a ser desenvolvido pelo Aché, é importante levar em consideração que o esomeprazol encontra-se registrado na Anvisa, o medicamento proposto (esomeprazol 10mg grânulos para suspensão oral) seria enquadrado como registro de nova forma farmacêutica, nos termos da Seção III, do Capítulo V da Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017.

Em conformidade com a referida resolução, para comprovação de segurança e eficácia com fins ao registro de nova forma farmacêutica deve ser apresentado relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. Está previsto ainda, que os estudos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada. Acontece que a excepcionalidade se justifica em função do Art. 43 da Resolução RDC nº 200/2017, o qual determina, que para a petição de medicamento novo ou inovador para a qual for necessária a apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa, estes deverão ser conduzidos, utilizando como comparador medicamento de referência registrado junto à Anvisa.

Neste sentido avaliando-se o benefício-risco que no caso compreende a

ausência de alternativa terapêutica para bebês de até 12 meses e considerando a inexistência de medicamento de referência nacional para a população pediátrica, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos entendeu "*como possível a utilização do medicamento Nexium® Delayed-Release for Oral Suspension, registrado no FDA e fabricado pela empresa AstraZeneca no estudo de biodisponibilidade relativa.*"

No que se refere a solicitação da empresa para a aquisição de maneira direta do medicamento comparador internacional, foi considerado a justificativa da empresa em seu pedido, onde informou que pelos centros de pesquisa o tempo de importação levaria em torno de 60 a 90 dias, enquanto que se realizasse a importação direta pela empresa, o prazo usual seria de 30 dias. Além disso, argumentou também que precisaria realizar análises de amostras do mesmo lote do produto que será submetido ao estudo de bioequivalência, a aquisição realizada pela Aché Laboratórios irá facilitar a aquisição de uma quantidade do produto de um mesmo lote.

É importante destacar que a solicitação da empresa se dá em caráter excepcional pois vai ao encontro da Resolução RDC nº 41/2000 que determina que a aquisição das amostras de medicamentos de referência sejam realizados pelos Centros contratados para a condução dos estudos, podendo ser tanto o Centro de Bioequivalência quanto o Centro de Equivalência Farmacêutica, conforme transcrição de trecho de tal normativa:

A aquisição das amostras dos medicamentos de referência **deverá** ser efetuada pelo centro contratado para realização dos estudos, garantindo-se sua identificação através de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle. (**grifo nosso**)

Nesse contexto, se entende justificável a concessão de excepcionalidade para que a própria Aché Laboratórios faça a aquisição do produto em questão.

3. Voto

Diante do Exposto, voto pela Aprovação em caráter excepcional, para o produto esomeprazol granulado para suspensão de liberação retardada (sachê) 2,5mg, 5mg e 10mg, de aceitação do uso de comparador internacional (ou medicamento de referência internacional) para a condução dos estudos de comparabilidade e a autorização para a compra e importação do medicamento internacional para a condução dos estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência, ou seja, a aquisição do medicamento comparador internacional diretamente pelo Aché Laboratórios, ao invés do centro de pesquisa.

Salientando que todos os outros requisitos para a condução dos estudos previstos na regulamentação vigente devem ser atendidos.

Este é o voto que submeto a Diretoria colegiada e solicito a inclusão do mesmo em Circuito deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 23/06/2021, às 19:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1499944** e o código
CRC **D304A0F0**.

Referência: Processo nº 25351.914048/2021-81

SEI nº 1499944