

# **PERGUNTAS & RESPOSTAS**

## **Assuntos:**

RDC nº 749/2022

IN nº 182/2022

IN nº 183/2022

2ª edição

Brasília, 04 de abril de 2024

**Coordenador de Equivalência Terapêutica**

Eduardo Agostinho Freitas Fernandes

**Gerente de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos**

Raphael Sanches Pereira

**Gerente Geral de Medicamentos**

Nélio César de Aquino

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	3
<b>2. ESCOPO</b> .....	3
<b>3. PERGUNTAS E RESPOSTAS</b> .....	4
3.1. RDC nº 749/2022 – Abrangência .....	4
3.2. RDC nº 749/2022 – Bioisenção em razão da forma farmacêutica, via de administração ou local de ação .....	5
3.3. RDC nº 749/2022 – Bioisenção para as demais concentrações .....	10
3.4. RDC nº 749/2022 – Bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica .....	12
3.5. RDC nº 749/2022 – Disposições finais e transitórias .....	15
3.6. IN nº 182/2022 .....	16
3.7. IN nº 183/2022 .....	16
<b>4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS</b> .....	16
<b>5. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES</b> .....	17

## 1. INTRODUÇÃO

A Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 749, de 5 de setembro de 2022, foi publicada no Diário Oficial da União de 8 de setembro de 2022. A Resolução dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa.

Os requisitos para bioisenção foram atualizados com base no conhecimento científico atualmente disponível e favorece a convergência internacional. Essa atualização, portanto, tornará a legislação brasileira mais robusta no sentido de garantir medicamentos seguros e eficazes quando comparados aos seus respectivos medicamentos de referência.

Para a bioisenção em razão da forma farmacêutica, via de administração ou local de ação, os requisitos foram separados por forma farmacêutica/via de administração possibilitando maior detalhamento das funções não críticas e críticas aplicáveis a cada caso. E os requisitos de proporcionalidade para a bioisenção para demais concentrações e para as formas farmacêuticas em que o estudo de dissolução é aplicável foram atualizados.

Os perfis de dissolução comparativos deverão ser realizados em três (3) meios na faixa de pH fisiológico, além do método aprovado no registro para o controle de qualidade do produto. Também foi prevista a possibilidade de justificativa para a não realização de perfil em uma das condições, com base na via de administração, o local de absorção do fármaco, a estabilidade da molécula ou quando as características de dissolução não dependam do pH ou da concentração.

A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) foi revisada conforme o guia ICH M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers. Dentre as principais alterações pode-se destacar a revogação da Instrução Normativa IN nº 10, de 29 de setembro de 2016, que descrevia a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no SCB. Com a revogação da lista, a possibilidade de isenção dos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa baseada no SCB foi ampliada para todos os fármacos que atendam satisfatoriamente os critérios definidos na Seção III do Capítulo II da RDC nº 749/2022. Também se destaca a possibilidade de apresentação de informações sobre a permeabilidade intestinal do fármaco como critério para avaliação da bioisenção pelo SCB.

Complementarmente, nesta edição do Diário Oficial da União, foram publicadas as Instruções Normativas IN nº 182, de 05 de setembro de 2022, que dispõe sobre a validação e ensaios de permeabilidade com células Caco-2, e a IN nº 183, de 05 de setembro de 2022, que institui a lista de fármacos de uso oral destinados à ação local no trato gastrointestinal candidatos à bioisenção, conforme previsto no inciso VI do art. 7º da RDC nº 749/2022.

Este documento tem o objetivo de sanar as dúvidas mais frequentes relacionadas a esta Resolução e Instruções Normativas a ela relacionadas.

## 2. ESCOPO

Este documento se aplica ao cumprimento da RDC nº 749/2022, IN nº 182/2022 e IN nº 183/2022, durante o seu período de vigência.

### **3. PERGUNTAS E RESPOSTAS**

#### **3.1. RDC nº 749/2022 – Abrangência**

##### **3.1.1. O objetivo da RDC foi aumentar o escopo de bioisenção para medicamentos novos e inovadores?**

Não. Como regra geral, a aplicação para os medicamentos novos e inovadores é limitada a:

- bioisenção das demais concentrações em relação à concentração para a qual a bioequivalência *in vivo* foi demonstrada, nos casos em que as demais concentrações propostas estejam dentro da faixa terapêutica aprovada;
- bioisenção em razão da forma farmacêutica, via de administração ou local de ação nos casos de mudanças pós-registro, com algumas exceções previstas na RDC;
- bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica nos casos de mudanças pós-registro, com algumas exceções previstas na RDC.

De qualquer forma, conforme Art. 4º da RDC, casos excepcionais poderão ser aceitos desde que sejam tecnicamente aceitáveis e deverão ser avaliados previamente pela Agência.

##### **3.1.2. A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica pode ser usada para fins de registro de medicamentos novos e inovadores?**

Não. O uso do SCB para medicamentos novos e inovadores é limitado para casos de mudanças pós-registro, com algumas exceções previstas na RDC. De qualquer forma, conforme Art. 4º da RDC, casos excepcionais poderão ser aceitos desde que sejam tecnicamente aceitáveis e deverão ser avaliados previamente pela Agência.

##### **3.1.3. Pode ser utilizada a bioisenção no caso de registro de diferentes sais conforme previsto no ICH M9?**

Não. O escopo do guia ICH M9 – e, conseqüentemente, da RDC – é a bioisenção para registro de medicamentos com mesmo IFA, forma farmacêutica e concentração, o que limita a aplicação dessa via para medicamentos novos e inovadores.

Apesar do guia ICH M9 permitir a bioisenção para diferentes sais, a definição de equivalente farmacêutico não inclui diferentes sais (RDC nº 31/2010), portanto, a bioisenção de registro de diferentes sais não pode ser pleiteada.

##### **3.1.4. Como é possível realizar consulta prévia sobre bioisenção, no escopo desta Norma?**

A consulta de bioisenção em qualquer assunto não deve ser realizada com dados gerais ou dados hipotéticos, mas somente com dados concretos. Estes dados devem ser submetidos na consulta e incluem: avaliação da semelhança da formulação

com o medicamento de referência (deformulação); avaliação sobre impacto farmacocinético de eventuais diferenças na formulação e; resultados de ensaios *in vitro* que já tenham sido realizados.

A resposta da ANVISA a estas consultas será no sentido de confirmar se o racional técnico para a bioisenção será ou não aceita. Não serão avaliados nesta consulta dados detalhados sobre a obtenção dos resultados, tais como, adequabilidade dos métodos utilizados na deformulação, adequabilidade dos métodos de desempenho utilizados e demais dados de qualidade do produto. Estes documentos devem ser submetidos no dossiê do registro e sua avaliação será realizada neste momento.

A consulta deve ser realizada usando os códigos de assunto abaixo:

Código	Assunto
10928	Consulta GQMED - Bioisenção em razão da forma farmacêutica
10927	Consulta GQMED - Proporcionalidade das formulações para fins de bioisenção das demais concentrações

### 3.1.5. Qual a definição de medicamento comparador?

O medicamento comparador é o medicamento com o qual o medicamento teste será comparado, para o qual a eficácia, a segurança e a qualidade foram comprovadas cientificamente junto à autoridade sanitária competente, podendo ser o medicamento referência ou outro indicado pela ANVISA. Por exemplo, no caso de registro de um medicamento genérico, o medicamento comparador é o medicamento de referência. No caso de mudanças pós-registro em que não se apresenta estudo de bioequivalência, em geral, o medicamento comparador é o próprio medicamento em sua condição já aprovada.

### 3.1.6. Como a empresa deverá pleitear a bioisenção após o início da vigência da RDC?

A empresa deverá apresentar um relatório específico na petição de registro ou de pós-registro contendo o racional técnico para a bioisenção, com base nos requisitos previstos na nova Resolução. A Anvisa disponibilizará modelos de relatório com as informações e dados mínimos a serem apresentados.

## 3.2. RDC nº 749/2022 – Bioisenção em razão da forma farmacêutica, via de administração ou local de ação

### 3.2.1. Por que a formulação do medicamento teste deve mimetizar idealmente a do medicamento comparador?

A semelhança da formulação teste e comparador irá minimizar o risco de bioinequivalência, como também assegurar que apresentem o mesmo perfil de segurança. A garantia de que um produto será bioisento pela forma farmacêutica/via de administração ou local de ação depende do medicamento teste apresentar a mesma composição qualitativa que o medicamento comparador (Q1) e quantitativamente similar para os excipientes com função crítica para a forma farmacêutica e via de administração (Q2). No caso de medicamentos complexos, como as formulações semissólidas de

aplicação tópica, também deverá ser comprovada a semelhança físico-química e microestrutural (Q3).

### **3.2.2. A que se refere a semelhança “microestrutural” de semissólidos tópicos descrita na norma?**

Para possibilitar a bioisenção de semissólidos tópicos, espera-se a demonstração de semelhança qualitativa (também conhecida como Q1) e quantitativa (também conhecida como Q2) de formulação. Além disso, outros aspectos podem interferir no desempenho do produto, mesmo que ele tenha uma formulação quali e quantitativamente idêntica ao medicamento de referência. Esses aspectos são dependentes de variáveis, tais como parâmetros de produção e qualidade dos excipientes utilizados. Assim, há necessidade de comprovação de uma terceira semelhança nesses produtos (também chamada de Q3). Essa semelhança envolve uma caracterização físico-química básica com base em parâmetros como aparência, estado de fases, propriedades reológicas, pH, atividade de água e/ou taxa de evaporação, etc.), assim como uma caracterização microestrutural com base em parâmetros como distribuição do tamanho de partículas/gotículas, forma polimórfica, hábito cristalino, etc.

Os aspectos de qualidade e dos testes a serem realizados dependem do produto e devem ser definidos durante o seu desenvolvimento, entretanto em todos os casos é fundamental haver relação entre os parâmetros testados e o desempenho do produto. Cabe destacar que a microestrutura de um produto tópico se refere à organização interna da matriz da formulação que pode ser visualizada através de técnicas analíticas (por exemplo, difração a laser, raios-x, microscopia, etc.) e alterações nessa microestrutura podem se refletir também nas características físico-químicas da formulação.

É importante ainda que a caracterização microestrutural comparativa envolva vários lotes do medicamento teste e do medicamento de referência, para assegurar que a semelhança encontrada é consistente, ou então que as diferenças que eventualmente existam sejam menos significativas que a variação inter-lotes do próprio medicamento de referência.

Por último, espera-se que os testes realizados tenham seus resultados avaliados com ferramenta estatística apropriada.

### **3.2.3. Quais são os requisitos para bioisenção de soluções orais?**

Conforme Art. 7º, I, podem ser bioisentas soluções aquosas de uso oral, pós ou outras formas farmacêuticas que resultem em soluções aquosas orais antes da administração, que:

- a) contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento comparador (equivalentes farmacêuticos); e
- b) apresentem formulação qualitativamente idêntica em relação a todos os excipientes e quantitativamente similar em relação aos excipientes do medicamento comparador que possuem impacto em aspectos da absorção do fármaco, como solubilidade, motilidade gastrointestinal, tempo de trânsito e permeabilidade intestinal, incluindo mecanismos de transporte.

Além disso, diferenças qualitativas em excipientes com função corante, aromatizante, flavorizante, antioxidante, acidificante, alcalinizante e conservante poderão ser aceitas, mediante apresentação de justificativa técnica (Art. 8º, I).

Por fim, conforme Art. 8º, II, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente que possa afetar a absorção do fármaco, a discussão sobre o mecanismo pelo qual o excipiente pode afetar a absorção e as propriedades de absorção do fármaco (taxa, extensão e mecanismo de absorção). Exemplos de excipientes que afetam a absorção incluem açúcares alcoólicos (por exemplo, manitol e sorbitol), surfactantes (por exemplo, polissorbato e laurilsulfato de sódio), polietilenoglicol e álcool etílico.

#### **3.2.4. Quais são os requisitos para bioisenção de soluções aquosas e oleosas de uso parenteral?**

Além de serem equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador, soluções aquosas e oleosas de uso parenteral ou outras formas farmacêuticas que resultem em soluções antes da administração podem ser bioisentas desde que apresentem formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador.

Diferenças qualitativas em excipientes com função acidificante, alcalinizante, conservante, tamponante e antioxidante poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica (Art. 9º, I). No caso de soluções para uso subcutâneo ou intramuscular, essas diferenças não poderão impactar na viscosidade do produto (Art. 9º, II).

Conforme Art. 15, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente na formulação.

#### **3.2.5. Por que a bioisenção não pode ser aplicada em medicamentos parenterais contendo o agente complexante ciclodextrina e seus derivados?**

Atualmente, não há testes e parâmetros conclusivos que permitam correlacionar a constante de ligação do complexo de inclusão fármaco – ciclodextrina ao comportamento *in vivo*, devido às incertezas acerca da extensão em que a utilização das ciclodextrinas poderia alterar o perfil farmacocinético de um fármaco.

#### **3.2.6. Quais são os requisitos para bioisenção de medicamentos inalatórios orais administrados via nebulizadores, bem como *sprays* e aerossóis nasais, sob a forma de soluções, para ação local?**

Além de serem equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador, os medicamentos inalatórios orais administrados via nebulizadores, bem como *sprays* e aerossóis nasais, sob a forma de soluções, para ação local devem apresentar formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador;

Diferenças quantitativas em excipientes acima do critério definido na RDC poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica (Art. 10, I).

No que diz respeito aos dispositivos dos medicamentos em *sprays* e aerossóis nasais, os desenhos dos componentes válvulas, bombas e atuadores devem ser o mais



próximo possível em todas as dimensões críticas daqueles do medicamento comparador (Art. 10, II).

Conforme Art. 15, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente na formulação.

### **3.2.7. Quais são os requisitos para bioisenção de soluções aquosas oftálmicas?**

Além de serem equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador, as soluções aquosas oftálmicas devem apresentar formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador.

Diferenças qualitativas em excipientes com função conservante, tamponante, agente de tonicidade e espessante poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica (Art. 11, I), porém, essas diferenças não poderão impactar na viscosidade do produto (Art. 11, II).

Conforme Art. 15, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente na formulação.

### **3.2.8. Quais são os requisitos para bioisenção de soluções aquosas otológicas?**

Além de serem equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador, as soluções aquosas otológicas devem apresentar formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador.

Diferenças qualitativas em excipientes presentes no medicamento comparador poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica (Art. 12).

Conforme Art. 15, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente na formulação.

### **3.2.9. Quais são os requisitos para bioisenção de medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados à ação local no trato gastrintestinal?**

Medicamentos de uso oral devem ser equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e contenham fármacos destinados à ação local no trato gastrintestinal, descritos em ato normativo específico. Diferenças qualitativas em excipientes presentes no medicamento comparador poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica (Art. 13).

Conforme Art. 15, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente na formulação.

### **3.2.10. Quais são os requisitos para bioisenção de formulações de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos?**

Além de serem equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador, as formas farmacêuticas de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos devem

conter os mesmos excipientes nas mesmas quantidades e mesmo comportamento físico-químico e microestrutural.

No caso de medicamentos semissólidos de aplicação tópica, poderão ser aceitas pequenas diferenças em excipientes não considerados críticos para a permeação cutânea, mediante apresentação prévia dos dados de desempenho *in vitro* e de referências sobre permeabilidade do produto (Art. 14, I). Além disso, a bioisenção também depende da comprovação da semelhança entre as formulações através de teste de desempenho *in vitro* comparativo (Art. 14, II).

Conforme Art. 15, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente na formulação.

### **3.2.11. Os adesivos transdérmicos são passíveis de bioisenção em razão da forma farmacêutica/via de administração, considerando que foram excluídos do texto da nova RDC?**

Não. Os adesivos transdérmicos não são citados na nova RDC, pois não se enquadram nos casos previstos no Art. 7º, inciso VII: formas farmacêuticas de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos, que sejam equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e que tenham os mesmos excipientes nas mesmas quantidades e mesmo comportamento físico-químico e microestrutural.

No caso de adesivos transdérmicos, poderá ser aplicada apenas a bioisenção das demais concentrações, desde que sejam atendidos os critérios previstos no Art. 25 da RDC.

### **3.2.12. Qual a definição de soluções micelares? Por que só foram incluídas as destinadas ao uso intravenoso?**

No contexto da RDC, considera-se soluções micelares os medicamentos injetáveis ou infusão intravenosa que contenham IFAs que apresentam uma baixa solubilidade aquosa e que sejam formulados em um sistema micelar surfactante aquoso, em que o objetivo principal do desenvolvimento é solubilizar o fármaco, e não criar um sistema onde propriedades dependentes de tamanho ou superfície da fase dispersa são fatores críticos na cinética e disposição do fármaco.

Além disso, nesse momento, foram incluídas apenas as soluções injetáveis em harmonização com outras autoridades internacionais, em especial a Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

### **3.2.13. O que se entende por disposição *in vivo* mencionada no Art. 16 da RDC? É a disposição da distribuição do fármaco no complexo micelar?**

Não. O termo disposição *in vivo* refere-se ao parâmetro farmacocinético do insumo farmacêutico ativo, conforme pode ser verificado na referência Brunton, Laurence L; Chabner, Bruce A; Knollmann, Bjorn C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. Porto Alegre; AMGH; 12 ed; 2012.

### **3.2.14. Qual o embasamento para os testes para soluções micelares previstos na RDC?**

Os requisitos e testes previstos para soluções micelares foram incluídos em harmonização com outras autoridades internacionais, em especial a Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

**3.2.15. Como deve ser comprovada a rápida dissociação da micela após diluição no plasma?**

Esses dados podem ser extraídos da literatura. A rápida dissociação é aplicável a tensoativos que são sensíveis aos efeitos de diluição durante a infusão intravenosa, que são rapidamente metabolizados e que, portanto, não têm uma meia-vida longa no plasma, conforme descrito no documento *Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems* (EMA, 2012).

**3.2.16. Os ensaios comparativos previstos no Art. 16, V, para soluções micelares destinadas ao uso intravenoso devem ser realizados em laboratório Reblas, em centro de equivalência farmacêutica (EQFAR) ou podem ser realizados pela própria empresa durante o desenvolvimento?**

A Anvisa reconhece que os testes realizados pela empresa são essenciais para o desenvolvimento do medicamento que seja, em última instância, intercambiável ao medicamento de referência.

Porém, o estudo de equivalência farmacêutica previsto no Art. 16, V, deve ser realizado por centro de equivalência farmacêutica (EQFAR), conforme RDC nº 31/2010.

**3.2.17. A variação máxima de  $\pm 10\%$  (dez por cento) prevista no Art. 17 da RDC é referente à formulação do medicamento comparador ou à deformação realizada pela empresa?**

A variação será avaliada frente à fórmula (real) do medicamento comparador. Idealmente, a fórmula do medicamento teste deve ser exatamente igual à do comparador, mas pequenas variações podem ocorrer devido a fatores como variação analítica, o que é permitido dentro da tolerância regulatória de 10%. Para atendimento desse requisito, a empresa deverá efetuar um estudo de deformação (ou engenharia reversa) com o medicamento de referência.

**3.3. RDC nº 749/2022 – Bioisenção para as demais concentrações**

**3.3.1. Pode ser utilizada a abordagem de agrupamento para realização do estudo de bioequivalência nos casos de haver diferenças na proporcionalidade das formulações acima das previstas no Art. 22?**

Sim. Nesta abordagem pode ser aceitável conduzir mais de um estudo de bioequivalência com as concentrações selecionadas como os extremos, como, por exemplo, as concentrações com maiores diferenças na formulação, de modo que quaisquer diferenças de formulações nas concentrações restantes estejam cobertas

pelos estudos realizados. Por isso, cada caso deve ser avaliado individualmente para determinar a adequação do uso da abordagem de agrupamento.

Ressalta-se que a abordagem de agrupamento não é prevista para os perfis de dissolução comparativos, apenas para o estudo de bioequivalência.

### **3.3.2. A variação de 5% prevista no Art. 22, III, é entre as concentrações ou se trata da concentração do IFA na formulação?**

Trata-se da concentração do IFA na formulação.

### **3.3.3. Por que é necessário avaliar o perfil de dissolução das diferentes concentrações nos 3 meios de pH fisiológico, uma vez que no desenvolvimento do relatório de dissolução se faz a seleção do meio de dissolução buscando pelo meio mais discriminativo para utilização no controle de qualidade?**

A solicitação de três (3) meios na faixa de pH fisiológico e do método de controle de qualidade está alinhada com outras autoridades sanitárias maduras.

A escolha do meio dependerá do objetivo do teste de dissolução. A escolha do meio de dissolução para o teste de controle de qualidade depende dos dados de solubilidade para cumprir a condição *sink*. Nesse caso, a empresa deverá selecionar um meio com solubilidade adequada e com capacidade discriminativa suficiente para avaliar a consistência do processo e do medicamento. Portanto, este meio não necessariamente é o mais discriminativo ou é biorrelevante.

Por outro lado, quando o teste de dissolução é utilizado para indicar propriedades biofarmacêuticas da forma farmacêutica, como no caso de bioisenção de outras concentrações, é mais importante que os meios simulem o ambiente no trato gastrointestinal do que necessariamente produzir condições *sink*.

Tais dados irão fornecer informações mais robustas para fundamentar a bioisenção das demais dosagens.

### **3.3.4. Quais são os testes de desempenho *in vitro* que devem ser realizados no contexto do Art. 24?**

Para sólidos e suspensões, por exemplo, o estudo comparativo trata-se do perfil de dissolução. Outros estudos comparativos podem ser aplicáveis a outras formas farmacêuticas.

### **3.3.5. Onde deverão ser conduzidos os testes de desempenho *in vitro* comparativo como o estudo de perfil de dissolução comparativo em 3 meios na faixa de pH fisiológico e o do controle de qualidade?**

No contexto regulatório atual, os estudos comparativos devem ser realizados em centro de Equivalência Farmacêutica (EQFAR), conforme disposto na RDC nº 31/2010 (Art. 23, § 7º).

### **3.3.6. Os métodos de dissolução utilizados nos estudos de perfil de dissolução comparativo devem ser validados?**

Sim, conforme Art. 23, § 7º, o estudo de perfil de dissolução comparativo deverá atender ao disposto na RDC nº 31/2010 e, de acordo com essa RDC, os métodos devem ser devidamente validados (total ou parcialmente) de acordo com a RDC nº 166/2017, incluindo os métodos com diferentes meios de dissolução, além do meio adotado no controle de qualidade.

Entretanto, para os métodos que não serão usados no controle de qualidade, os documentos completos de validação podem ser armazenados internamente na empresa e enviados apenas se solicitados pela ANVISA. Devem ser enviados no dossiê de registro apenas os dados que demonstrem a seletividade do método e a estabilidade do IFA em todos os meios de dissolução.

### **3.3.7. Para fins de comprovação da similaridade do perfil de dissolução comparativo, há necessidade de comprovação de que o medicamento teste e referência apresentem o mesmo tipo de dissolução, por exemplo, muito rápida?**

Não, pois o item I do artigo 26 da RDC nº 31/2010 foi revogado, visto que um dos objetivos da revisão da legislação é a harmonização com os critérios internacionais. Dessa forma, para cálculo de  $f_2$ , não há exigência de que ambos os medicamentos apresentem o mesmo tipo de dissolução.

### **3.3.8. É possível pleitear a bioisenção de diferentes concentrações no registro de novas concentrações no país?**

Não, pois o registro de uma nova concentração no país demandaria a avaliação de aspectos clínicos e impossibilitaria a concessão de registro somente com dados *in vitro*. Além disso, diferentes concentrações em processos de registros distintos causam dificuldade ao acompanhamento do ciclo de vida das concentrações de forma paralela.

## **3.4. RDC nº 749/2022 – Bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica**

### **3.4.1. Por que a bioisenção pelo SCB somente é aplicável a pró-fármacos quando estes são absorvidos como pró-fármacos?**

A bioisenção pelo SCB é baseada nos critérios de solubilidade e permeabilidade para um fármaco específico. Desta forma, a classificação não pode ser conferida para diferentes moléculas, como o fármaco inalterado e metabólitos. A classificação pelo SCB deve ser referente à molécula do fármaco presente na forma farmacêutica do medicamento uma vez que a dissolução *in vitro* desta molécula será utilizada para demonstração de similaridade do produto.

### **3.4.2. No caso de fármacos de associação em dose fixa (ADF), é possível realizar a quantificação no estudo de bioequivalência somente do fármaco não habilitado à bioisenção baseada em SCB?**

Não, pois todos os fármacos da associação em dose fixa devem cumprir os critérios do SCB classe I ou III para qualificar para bioisenção. Se um dos fármacos não for classe I ou III, a possibilidade que a formulação da ADF possa influenciar a

performance não pode ser excluída, conforme descrito no documento de Perguntas & Respostas do guia ICH M9.

**3.4.3. Pode ser requerida a bioisenção nos casos em que a administração não for somente com água, como também com outros veículos? Por exemplo, os grânulos de um determinado medicamento também podem ser reconstituídos com suco de maçã e outros líquidos.**

Não, a bioisenção baseada no SCB somente é aplicável quando o medicamento é administrado com água, conforme guia ICH M9 e Art. 29, §2º da RDC nº 749/2022.

**3.4.4. Nos casos em que a maior dose administrada oralmente não atende aos critérios descritos no art. 31 da Resolução, quais dados adicionais devem ser submetidos para justificar a abordagem de bioisenção pelo SCB?**

Quando a maior dose administrada oralmente não atender ao critério de alta solubilidade descrito no art. 31, o fármaco ainda poderá ser classificado como sendo de alta solubilidade quando a maior concentração registrada do medicamento de referência, na forma de uma única unidade farmacotécnica, atender ao critério de alta solubilidade apresentado neste artigo da RDC e for demonstrada a linearidade farmacocinética entre essas duas concentrações.

**3.4.5. Como deve ser feito o ajuste de pH durante o ensaio de solubilidade?**

O desvio de  $\pm 0,1$  entre o pH ao início e final do experimento é considerado aceitável. Se o pH do meio apresentar desvio maior do que  $\pm 0,1$  após a adição do IFA, o ajuste do pH com uma solução ácida ou básica apropriada pode ser suficiente para resolver o problema, ou um tampão com uma capacidade tamponante mais forte pode ser empregado. Após o ajuste do pH, a solução deve ser reequilibrada por pelo menos uma hora antes de uma amostra ser coletada.

**3.4.6. O que acontece com fármacos que apresentem instabilidade em solução no ensaio de solubilidade?**

Fármacos que não cumpram o requisito de estabilidade definido pelo artigo 42 no ensaio de solubilidade em qualquer das condições experimentais testadas e pelo período total do estudo não poderão ser classificados e, conseqüentemente, deixam de ser candidatos à bioisenção pelo SCB.

**3.4.7. Os métodos de quantificação do fármaco para fins de determinação da solubilidade do fármaco deverão ser preferencialmente os disponíveis nas Farmacopeias reconhecidas pela ANVISA? O método deverá ser validado para todos os solventes estudados?**

Não há obrigatoriedade ou preferência para utilização do método farmacopeico para fins de quantificação do fármaco na determinação da solubilidade. A empresa poderá optar por utilizar o método farmacopeico desde que ele seja adequado e esteja



devidamente validado (total ou parcialmente), conforme previsto na RDC nº 166/2017. Em todos os casos, a empresa deverá avaliar o parâmetro da seletividade considerando todos os meios avaliados.

#### **3.4.8. Quais os detalhes importantes que devem constar nos dados de estudos farmacocinéticos *in vivo* em humanos obtidos de literatura científica indexada para fins do artigo 48?**

Para cumprimento do artigo 48 da RDC nº 749/2022 devem ser apresentados artigos de revistas indexadas e que apresentem resultados robustos e conclusivos acerca dos critérios exigidos nos artigos 47 e 51 da RDC nº 749/2022.

#### **3.4.9. É possível não apresentar avaliação de permeabilidade na solicitação de bioisenção pelo SCB?**

Caso a empresa opte por não apresentar dados de permeabilidade para fármacos em que foi demonstrada a alta solubilidade, este será automaticamente considerado como de baixa permeabilidade para fins de bioisenção pelo SCB, conforme artigo 50 da RDC nº 749/2022, e deverá seguir as orientações de perfis de dissolução e excipientes definidas para fármacos Classe III nas subseções IV e V da Seção III, Capítulo II da RDC nº 749/2022.

#### **3.4.10. Por que fármacos que apresentam instabilidade no trato gastrointestinal serão considerados de baixa permeabilidade pelo SCB?**

Apenas fármacos considerados como altamente permeáveis poderão usufruir dos benefícios da classificação de fármacos Classe I nos critérios definidos nas subseções IV (dissolução *in vitro*) e V (excipientes) da Seção III, Capítulo II da RDC nº 749/2022. Para os fármacos que apresentam instabilidade no trato gastrointestinal, segundo critério definido no inciso VI do artigo 51, não é possível demonstrar a alta permeabilidade *in vivo*. Nos casos em que a alta permeabilidade do fármaco não foi demonstrada, pelos métodos definidos na RDC nº 749/2022, a bioisenção ainda pode ser concedida seguindo os critérios definidos para fármacos de Classe III nas subseções IV (dissolução *in vitro*) e V (excipientes) da Seção III, Capítulo II da RDC nº 749/2022.

#### **3.4.11. Qual o método (condições experimentais) deve ser utilizado no estudo de perfil de dissolução comparativo no caso de bioisenção pelo SCB?**

O método é o padronizado e está detalhado no artigo 54 da RDC. O método deve ser devidamente validado, conforme previsto no artigo 55.

#### **3.4.12. Qual documentação deve ser apresentada para solicitação de bioisenção pelo SCB?**

A documentação para solicitação de bioisenção pelo SCB deve seguir o **Modelo de relatório para solicitação de bioisenção baseada no sistema de**

**classificação biofarmacêutica (SCB)**, disponível no site da Agência, e ser protocolada à Anvisa por meio dos seguintes códigos de assunto:

<b>Código</b>	<b>Assunto</b>
11631	GENÉRICO - Estudo de bioisenção
11633	SIMILAR - Estudo de bioisenção

Os dados referentes ao relatório para solicitação de bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) devem ser apresentados pelos códigos descritos acima e, em caso de formato CTD, no módulo 5.

Os dados de formulação referentes à bioisenção pelo SCB devem ser enviados na seção 3.2.P.2 para submissões em formato CTD e no item 16 do *check-list* de similares e genéricos para submissões que não seguem o formato CTD.

#### **3.4.13. As variações previstas nos Arts. 66, 67 e anexo da RDC são referentes à formulação do medicamento comparador? Se sim, como ela deverá ser obtida?**

A variação será avaliada frente à fórmula (real) do medicamento de referência. Para atendimento desse requisito, a empresa deverá efetuar um estudo de deformulação (ou engenharia reversa) com o medicamento de referência.

#### **3.4.14. Qual o embasamento técnico para os requisitos diferentes para fármacos de classe I e III? E no que diz respeito a excipientes?**

Os requisitos para bioisenção baseada no SCB estão totalmente alinhados com o guia ICH M9.

O cenário ideal para os produtos bioisentos é que eles sejam quali e quantitativamente idênticos para minimizar o risco de bioinequivalência.

Destaca-se que os fármacos com alta permeabilidade (classe I) apresentam flexibilidade maior para alterações em excipientes como também critérios de dissolução mais amplos (ou seja,  $\geq 85\%$  em 30 minutos).

Por fim, o não atendimento dos requisitos exigidos na RDC ensejarão o indeferimento da bioisenção e, por consequência, a petição de registro ou pós-registro será indeferida.

### **3.5. RDC nº 749/2022 – Disposições finais e transitórias**

#### **3.5.1. Haverá algum prazo de adequação para medicamentos registrados pela via de bioisenção já aprovados pela Agência?**

Não. A Anvisa também poderá exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes de medicamentos aprovados por meio do mecanismo da bioisenção, ou requerer novas provas para comprovação de segurança e eficácia, incluindo o próprio estudo de bioequivalência, caso ocorram fatos novos que deem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.



### **3.6. IN nº 182/2022**

#### **3.6.1. Os ensaios de permeabilidade usando células Caco-2 e sua validação devem ser realizados em centros certificados?**

Os ensaios de permeabilidade usando células Caco-2 e a validação do método devem ser realizados em laboratório com expertise na realização do ensaio e capaz de cumprir os critérios da RDC nº 749/2022 e da IN nº 182/2022 para o ensaio, não sendo requerida a realização em centros certificados pela Anvisa.

Ainda, o laboratório deve ser capaz de fornecer toda a documentação requerida para a solicitação de bioisenção pelo SCB definida em Modelo de Relatório disponível no site da Agência e apresentar registros de rastreabilidade adequados.

### **3.7. IN nº 183/2022**

#### **3.7.1. Por que foram retirados da IN fármacos que constavam na Lista 3 – Fármacos de ação no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência, disponível no site da ANVISA?**

A Anvisa é a única Agência que dispõe de lista de bioisenção com base no local de ação. Por isso, os fármacos constantes da lista 3 foram reavaliados quanto aos requisitos técnicos, assim como a situação de registro na Anvisa e a categoria regulatória. Desse modo, fármacos sem registro na Anvisa ou enquadrados em outras categorias não previstas na norma de bioisenção, como medicamentos específicos, foram retirados.

Além disso, foram também retirados os medicamentos para as quais outras provas eram aplicáveis para fins de comprovação da equivalência terapêutica, como é o caso de estudos de bioequivalência *in vitro*. Portanto, nesses casos, a aplicação da bioisenção depende da apresentação de dados adicionais.

#### **3.7.2. Como serão feitas inclusões na lista de fármacos de uso oral destinados à ação local no trato gastrointestinal candidatos à bioisenção da IN 183/2022?**

A empresa poderá fazer consulta às áreas técnicas da GGMed sobre a possibilidade de bioisenção com base no Art. 18 da RDC nº 749/2022.

## **4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS**

[Resolução - RDC nº 749, de 05 de setembro de 2022](#). Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, Diário Oficial da União, 08 de setembro de 2022.

[Instrução Normativa - IN nº 182, de 05 de setembro de 2022](#). Dispõe sobre a validação e ensaios de permeabilidade com células Caco-2, Diário Oficial da União, 08 de setembro de 2022.

[Instrução Normativa - IN nº 183, de 05 de setembro de 2022](#). Institui a lista de fármacos de uso oral destinados à ação local no trato gastrointestinal candidatos à bioisenção, conforme previsto no inciso VI do art. 7º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 749, 5 de setembro de 2022, Diário Oficial da União, 08 de setembro de 2022.

## 5. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	19/04/2023	Emissão inicial
2ª	04/04/2024	Alteração do item 3.4.5.