

VOTO Nº 185/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.548852/2009-10

Analisa proposta de RDC, que dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência /biodisponibilidade relativa; IN, que dispõe sobre a validação e ensaios de permeabilidade com células Caco-2, e IN, que institui a lista de fármacos de uso oral destinados à ação local no trato gastrointestinal candidatos à bioisenção.

Área responsável: GGMED

Agenda Regulatória 2021-2023: Projeto nº 8.6 - Bioisenção para medicamentos (Revisão da RDC 37/2011)

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Em 03 de agosto de 2011 foi revogada a RE 897/2003 e publicada a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 37, dispondo sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.

Em 03 de agosto de 2011 foi publicada a Instrução Normativa 04, que dispôs sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Posteriormente, foram publicadas sucessivas Instruções Normativas com a atualização dessas listas: IN nº 2, de 2013, IN nº 7, de 2014 e a IN nº 10, de 2016.

Em 15 de maio de 2015 foi publicado o Despacho 40, em que a Diretoria Colegiada desta Anvisa (Dicol) aprovou a "Proposta de Iniciativa para revisão da Resolução-RDC 37, de 2011". Nesta ocasião, o tema figurava-se na Agenda Regulatória 2015/2016 sob numeração 34.6.

Em 06 de julho de 2015 foi publicado o Edital de Chamamento Público 04 para avaliação da capacidade preditiva dos resultados de dissolução *in vitro* conduzidos de acordo com a RDC nº 37, de 2011, acerca dos resultados dos estudos de bioequivalência para medicamentos contendo fármacos da Classe 3 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).

O tema figurou ainda na Agenda Regulatória 2017/2020, sob nº 7.9, que trata de metodologias de controle de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos.

Em 27 de novembro de 2018, foi publicado o Despacho 290 que previu a revisão da RDC 37, de 2011, na Agenda Regulatória 2021/2023 da Anvisa, sob nº 8.6.

Em 08 de abril de 2021 foi publicada a Consulta Pública (CP) nº 1.044, com

objetivo de coletar contribuições sobre o assunto por um período de 90 dias, mesma oportunidade que houve o sorteio desta Relatoria. A CP foi republicada em junho em 2021 por conta de erros materiais, nos termos do Voto 107/2021/DIRE2.

Entre junho e agosto de 2022 a CETER/GGMED encaminhou três minutas de normativas:

1. RDC, que dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência /biodisponibilidade relativa;
2. IN, que dispõe sobre a validação e ensaios de permeabilidade com células Caco-2; e
3. IN, que institui a lista de fármacos de uso oral destinados à ação local no trato gastrointestinal candidatos à bioisenção.

As proposições foram apreciadas pela Procuradoria Federal junto à Anvisa, nos termos dos Pareceres 152/2022 e 192/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, que concluíram “*que as propostas não padecem de irregularidade substancial, pelo que se opina pelo prosseguimento da marcha processual regulatória*”. Ressalta-se que as recomendações de natureza jurídica constantes dos supracitados pareceres foram consideradas e incorporadas aos instrumentos normativos.

As proposições também foram apreciadas pela Coordenação de Processos Regulatórios (Cpror) da Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (Asreg), em que concluíram “*que o processo em epígrafe passou pelas devidas etapas previstas no fluxo regulatório, definido pela Portaria 162/2021 e OS 96/2021*”.

Sendo este o relatório, sigo para a análise.

2. **Análise**

Os estudos de Bioequivalência visam demonstrar a equivalência terapêutica entre medicamentos sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental, nos termos da Lei 6.360, de 1976.

Estes estudos *in vivo* representam uma extrapolação para os medicamentos genéricos e similares dos parâmetros de eficácia e segurança demonstrados pelos medicamentos de referência, subsidiando-se assim a condição de intercambialidade nos procedimentos de prescrição e dispensação.

Em substituição aos ensaios *in vivo* (ensaios de bioequivalência), a comprovação indireta de segurança e eficácia pode ser obtida também por provas de *in vitro*. Esta ferramenta é conhecida por **bioisenção**, e pode se basear em um Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) que considera características de permeabilidade e solubilidade dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs).

A teoria aplicada ao SCB vem sendo aperfeiçoada há vários anos, e está regulatoriamente consolidada nos termos do **Guia M9** do ICH (Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH*).

O ICH é uma iniciativa que reúne autoridades regulatórias e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do desenvolvimento e registro de

produtos farmacêuticos, da qual a Anvisa é membro do **Comitê Gestor**. Convém relembrar que ladeiam a Anvisa neste fórum as autoridades norte-americana (US-FDA), europeia (*European Commission*), Japonesa (PMDA), canadense (*health Canada*), dentre outras.

No Brasil, como preteritamente dito, a norma atualmente vigente sobre a temática é a RDC nº 37, de 2011, que prevê, em apertada síntese, **três** possibilidades de isenção e substituição de estudos de bioequivalência: i) bioisenção em razão da **forma farmacêutica**; ii) bioisenção para demais **dosagens**; e iii) bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (**SCB**).

A bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) da RDC 37/2011 restringe-se aos ingredientes descritos na lista de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) constantes da Instrução Normativa (IN) nº 10, de 2016.

As minutas em deliberação propõem a supressão dessa lista positiva (IN10/2016) e a previsão de que qualquer IFA possa ser candidato à bioisenção, desde que apresente as provas *in vitro* (ensaios de permeabilidade e solubilidade) que demonstrem a adequada substituição das provas *in vivo* (ensaios de bioequivalência), para fins de comprovação de equivalência terapêutica. Estas provas *in vitro* poderão ser geradas nos próprios laboratórios de controle de qualidade dos fabricantes de medicamentos.

Uma robusta sistemática de bioisenção que não incorra em qualquer fragilização dos requisitos de equivalência terapêutica tende a representar uma **redução geral de custos** para desenvolvimento de medicamentos no Brasil, considerando que realização de estudo de bioequivalência representa significativa parte do custo do desenvolvimento de um medicamento genérico/similar. Nessa linha, vislumbra-se como potencial impacto positivo desta normativa um aumento da oferta de medicamentos registrados e, conseqüentemente, uma ampliação do acesso à população.

A atualização proposta para as seções de "bioisenção em razão da forma farmacêutica" e de "bioisenção para as demais dosagens" busca a aproximação das características dos medicamentos testes (genéricos/similares) aos respectivos medicamentos comparadores (referência), reforçando a equivalência terapêuticas destes produtos. Dessa forma, entendemos que a proposta em pauta tem a expectativa de tornar mais robusta a legislação brasileira no sentido de garantir medicamentos seguros e eficazes quando comparados aos seus respectivos medicamentos de referência.

Durante a etapa de Consulta Pública, foram recebidas um total de 191 contribuições a partir de 18 respondentes, sendo 12 do setor regulado. De maneira geral, pôde-se observar que houve diversas contribuições no sentido de manter os critérios de bioisenção de formas farmacêuticas conforme critérios da RDC 37/2011, sob justificativa de que a alteração normativa poderia dificultar a demonstração de bioisenção para determinadas apresentações farmacêuticas. Não obstante faz-se imperativo informar que:

i) norma dispõe sobre uma **alternativa** à apresentação de ensaios de Bioequivalência, ou seja, em face de dificuldades na demonstração da bioisenção, o dossiê técnico para fins de registro sanitário poderá ser ordinariamente instruído com os estudos de bioequivalência; e

i) os requisitos para bioisenção previstos nas proposições normativas estão alinhados àqueles dispostos em guias internacionais, destacadamente ao **Guia ICH M9**. Portanto, cabe asseverar que: a) eventuais "dificuldades" serão as mesmas enfrentadas em países com agências reguladoras equivalentes à Anvisa. b) nenhum requisito específico está sendo criado para o mercado brasileiro; e c) os medicamentos registrados no Brasil possuirão o mesmo grau de confiança daqueles registrados em outros países com agências reguladoras

de referência.

Ressalta-se que processo de Consulta Pública representou um significativo aporte de dúvidas, assim sendo, a unidade organizacional competente (CETER/GGMED) comprometeu-se a elaborar um manual com Perguntas & Respostas, complementarmente às resoluções em apreciação.

Diante de todo o exposto, entende-se que a proposta se encontra fundamentada, justificada e convergente com as regulamentações internacionais, sendo ainda alinhada aos objetivos estratégicos desta Anvisa, permitindo: ampliar o acesso seguro da população a produtos e serviços sujeitos à Vigilância Sanitária; aprimorar o marco regulatório em Vigilância Sanitária; otimizar as ações de pré-mercado com base na avaliação do risco sanitário; e aperfeiçoar as ações de cooperação e convergência regulatória no âmbito internacional.

3. Voto

Diante do exposto, voto pela **Aprovação** de: i) RDC, que dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência /biodisponibilidade relativa; ii) IN, que dispõe sobre a validação e ensaios de permeabilidade com células Caco-2, e iii) IN, que institui a lista de fármacos de uso oral destinados à ação local no trato gastrointestinal candidatos à bioisenção.

Sendo este o meu voto que submeto a esta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 02/09/2022, às 17:55, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2035812** e o código CRC **1C0F6152**.