

## **VOTO Nº 97/2024/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.190090/2010-71

Analisa proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação, minuta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) e minuta de Consulta Pública (CP) de Instrução Normativa (IN) para alteração pontual do marco regulatório que trata de certificação de boas práticas de Centros para a realização de estudos de biodisponibilidade/bioequivalência.

**Áreas responsáveis:** GG MED

**Agenda Regulatória 2024-2025:** Não é Tema da Agenda Regulatória 2024-2025

**Relatora:** Meiruze Sousa Freitas

### **1. RELATÓRIO**

Trata-se de proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação, minuta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) e minuta de Consulta Pública (CP) de Instrução Normativa (IN) para alteração pontual do marco regulatório que trata de certificação de boas práticas de Centros para a realização de estudos de biodisponibilidade/bioequivalência, conforme se segue:

I - Abertura de Processo Regulatório com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e dispensa de Consulta Pública (CP), para alterar a RDC nº 620/2022 que dispõe sobre a Certificação de Boas

Práticas para a realização de estudos de biodisponibilidade/bioequivalência de medicamentos e define quais estudos de biodisponibilidade/bioequivalência de medicamentos devem ser realizados em Centros de pesquisa certificados;

I - Minuta de Resolução de Diretoria Colegiada para alteração da RDC nº 620/2022;

II - Abertura de Processo Regulatório com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e realização de Consulta Pública para alterar a IN nº 123/2022 que aprova o roteiro de inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, nos termos da RDC nº 620/2022;

III - Consulta Pública (CP) de Minuta de Instrução Normativa (IN) para alterar a IN nº 123/2022, com duração de 45 dias.

A matéria não consta da atual Agenda Regulatória, 2024-2025.

Nos autos do processo, a área responsável, Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED), apresentou suas alegações iniciais para subsidiar a abertura do processo regulatório, que após incorporação das recomendações exaradas pela Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG)[\[1\]](#) deram origem aos novos Formulários de Abertura de Processo de Regulação supracitados e aos Pareceres Nº 2/2024/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (Sei nº 2864372) e Nº 3/2024/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (Sei nº 2934497), que trazem as justificativas quanto as dispensas solicitadas e subsidiaram este Voto.

As minutas de RDC e IN foram encaminhadas pela GGMED para a Segunda Diretoria juntamente com a solicitação de abertura de processo regulatório.

Estão sendo propostas as seguintes alterações pontuais da RDC nº 620/2022:

- a. inclusão dos medicamentos inovadores no parágrafo único, do art. 2º da RDC nº 620/2022, cujo conceito foi implementado por meio de norma de publicação posterior, a RDC nº 753/2022[2];
- b. atualização dos artigos 4º e 13º, para menção à Instrução Normativa atualmente vigente, IN nº 123/2022, em substituição à citação da IN nº 09/2014, já revogada;
- c. inclusão da obrigatoriedade para a emissão da certificação da apresentação de uma declaração emitida por um patrocinador informando a intenção de realização de estudo(s) no Centro de bioequivalência no período de vigência da certificação (alteração do art. 7º).

Em relação a IN nº 123/2022, estão sendo propostas alterações no sentido de reduzir os requerimentos para certificação de Centros de bioequivalência que irão realizar **exclusivamente** estudos farmacodinâmicos de vasoconstrição para medicamentos de aplicação tópica contendo corticoides, que passaram a ser exigidos por meio da RDC nº 742 publicada em 2022[3], com cronograma de implementação que se iniciou em 1º de julho de 2023 e finalizará 1º de janeiro de 2025. Também estão sendo propostos aprimoramentos do texto com a inclusão de referências diretas a outras normativas de cumprimento obrigatório já vigentes.

As minutas foram encaminhadas para a Douta Procuradoria Federal junto a Anvisa que se manifestou por meio do Parecer nº 00060/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU. (Sei nº 2937332).

Sendo este o relato passo a análise.

## 2. **ANÁLISE**

A RDC nº 620/2022, trata da republicação após a execução do projeto de consolidação regulatório, da RDC nº 56, publicada em 2014. A Resolução estabelece os requisitos e procedimentos administrativos a serem atendidos para a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de biodisponibilidade/bioequivalência (BD/BE) de medicamentos e define quais estudos de biodisponibilidade/bioequivalência de medicamentos devem ser realizados em Centros de pesquisa certificados.

A aplicação da RDC nº 620/2022 se dá por meio do “Roteiro de Inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos”, cuja última versão é referente à Instrução Normativa nº 123 de 24 de março de 2022. A Instrução Normativa elenca os itens a serem verificados no momento da inspeção e a respectiva classificação baseado no risco potencial inerente de cada item em relação à qualidade e segurança do ensaio e segurança do trabalhador em sua interação com as atividades realizadas, a fim de garantir a confiabilidade dos resultados obtidos.

### 2.1. **Alterações propostas para a RDC nº 620/2022**

Das alterações que estão sendo propostas pela GG MED para alteração da RDC nº 620/2022, merece destaque a de exigência de uma declaração emitida por um patrocinador informando a intenção de realização de estudo(s) no Centro de bioequivalência no período de vigência da certificação para sua emissão. As demais alterações trata-se de atualizações para alinhamento a requisitos regulatórios já vigentes.

A condução de estudos de bioequivalência em Centros previamente certificados é condição para que tal estudo possa ser submetido à Anvisa para fins de registro e pós registro de medicamentos, conforme descrito no art. 2º RDC nº 620/2022:

*“Art. 2º Os estudos de BD/BE para fins de registro e pós-registro de medicamentos devem ser realizados em Centros de pesquisa certificados.”*

Segundo reportado pela GG MED, por vezes, tem sido observada a concessão de certificação de boas práticas de bioequivalência para Centros, principalmente internacionais, que

dentro do período da validade da certificação, **não** conduzem estudos para fins de registro e pós registro de medicamentos junto à Anvisa.

Levantamento realizado pela área em abril de 2023[4] sobre a certificação de Centros de Bioequivalência que não realizaram posteriormente estudos para subsidiar o registro e pós-registro de medicamentos demonstrou que dos estabelecimentos nacionais, um Centro certificado não possuía produtividade e outros dois Centros certificados não possuíam produtividade recente (linha de corte: publicação da RDC nº 56/2014, substituída pela RDC nº 620/2022). Dos estabelecimentos internacionais, onze dos quarenta e nove Centros certificados não apresentaram produtividade, representando 22,5% dos Centros de Bioequivalência Internacionais.

Tal situação, gera consumo de recursos da Agência sem que haja a publicação de um registro ou pós-registro com estudos realizado alguns Centros. A certificação de um Centro, sem vinculação com um registro ou pós registro de medicamento leva a um dispêndio de recursos humanos para a avaliação das solicitações (petições) e de recursos materiais para a realização das inspeções (diárias e passagens), que não gera um valor para a sociedade e para o ambiente regulatório sanitário, uma vez que não há um registro de produto resultante desta atuação de inspeção. Cabe pontuar, que estas petições não estão sujeitas a recolhimento de taxa de vigilância sanitária por não haver fato gerador previsto na Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.

A possibilidade existente na RDC nº 620/2022, de pedidos de certificação sem vinculação com pedidos de registro e pós-registro, foi identificada como item crítico no mapeamento de processos da área responsável pela certificação dos Centros de bioequivalência (CETER/GGMED) no âmbito da preparação da Anvisa para a auditoria da Organização Mundial da Saúde (OMS), que está prevista para ocorrer até o final do ano de 2024. Tal situação motivou a necessidade de abertura de processo fora da Agenda Regulatória para atendimento às recomendações da auditoria interna e futura auditoria externa, não sendo viável aguardar os procedimentos para atualização anual da Agenda Regulatória.

De forma a buscar solução para o problema regulatório exposto, a GGMED, em conjunto com o setor regulado, realizou uma Consulta Dirigida (CD nº 04/2023 – Sei nº

2802464). Por meio desta Consulta Dirigida foi questionado aos participantes a possibilidade de incluir como documento obrigatório do pedido de certificação a apresentação de um **contrato** entre o patrocinador e o Centro condutor do estudo de bioequivalência, prevendo a condução e submissão dos estudos à Anvisa dentro do período de validade da certificação.

A Consulta Dirigida contou com a participação de representantes dos Centros de equivalência farmacêutica e bioequivalência. Foram recebidas 19 contribuições, sendo 9 (47%) de Centro de Equivalência Farmacêutica, 2 (11%) de Patrocinador de Estudo de Equivalência Farmacêutica, 2 (11%) de Patrocinador de Estudo de Bioequivalência, 1 (5%) de Representante Nacional de Centro de Bioequivalência Internacional e 1 (5%) de Centro de Bioequivalência Nacional.

Entretanto, a maior parte das contribuições recebidas, 15 (79%), foi contrária à exigência do contrato de prestação de serviço entre as partes envolvidas, apresentando como justificativas, em síntese, questões relacionadas: a dificuldades de celebração de um contrato com um Centro que pode não vir a ser certificado ou não ser certificado em tempo hábil para submissão do registro/pós-registro; dificuldade de celebração de contrato com uma antecedência grande em relação a real execução do estudo e também a inexistência de contrato entre o Centro de bioequivalência e o patrocinador quando estes pertencerem ao próprio patrocinador ou ao seu grupo empresarial.

Assim, de forma alternativa ao contrato de prestação de serviço, a GGMed decidiu pela exigência de apresentação de uma **declaração** de um possível patrocinador que demonstre o compromisso de contratação do centro de bioequivalência, caso o mesmo tenha sua certificação concedida. A área destaca, que a apresentação de declaração ao invés de contrato, foi sugestão recebida por meio de algumas das contribuições na Consulta Dirigida (CD nº 04/2023). A proposta é que somente sejam objetos de certificação as unidades clínicas e bioanalíticas descritas nas declarações apresentadas.

Para tanto, a GGMed propõe a dispensa de Análise de impacto regulatório (AIR) nos termos do item III do art. 18º da Portaria nº 162/ 2021, por se tratar de alterações normativas que são "consideradas de baixo impacto" em relação à despesa orçamentária ou financeira, aos custos para os agentes econômicos e usuários dos serviços prestados e às políticas

públicas de saúde, de segurança, ambientais, econômicas ou sociais.

A área propõe ainda a dispensa de Consulta Pública (CP), nos termos do inciso II, art. 39 da Portaria nº 162/ 2021, por ser improdutiva, considerando a finalidade e os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas, por entenderem que busca-se com a proposta, apenas dar clareza à normativa de que a certificação em boas práticas de bioequivalência deve ser concedida para laboratórios que tenham o objetivo de conduzir estudos para fins de registro e pós registro junto à Anvisa, além de harmonizar o texto com aquele apresentado na RDC nº 753/2022.

Após análise das proposições iniciais, a ASREG fez considerações com relação a justificativa de dispensa de AIR, que foram devidamente endereçadas pela área, e concluiu quanto a suficiência dos elementos apresentados pela GGMED para abertura de processo fora da Agenda Regulatória e para a dispensa de Consulta Pública.[\[5\]](#)

Desta forma, manifesto minha concordância com as justificativas apresentadas para Abertura de Processo Administrativo de Regulação fora da Agenda Regulatória, dispensa de Análise de impacto regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP) propostas pela GGMED para a alteração da RDC nº 620/2022.

Ressalta-se que a GGMED está empreendendo grandes esforços na preparação para a auditoria da OMS que está prevista para ocorrer até o final do ano de 2024, e, portanto, outras ações que demandem alterações regulatórias devem ser propostas à Diretoria Colegiada ao longo deste ano de 2024.

A alteração da RDC nº 620/2022, além de atender a uma melhoria de processo identificada, visa contribuir para que os recursos humanos e financeiros empenhados para a realização das atividades de certificação em boas práticas de bioequivalência sejam efetivamente transformados na condução de estudos para fins de registro na Anvisa. Visa também, otimizar os recursos da GGMED, direcionando-os para atividades que de fato são necessárias e relevantes para aumentar a eficiência da Agência e ampliar a disponibilidade de medicamentos à população. Cabe ainda pontuar, que a única alteração de mérito proposta para a RDC nº 620/2022 pela GGMED, foi objeto da Consulta Dirigida (CD nº 04/2023 - Sei nº 2802464), o que trouxe subsídios para definição da proposta de minuta apresentada pela

área técnica.

## 2.2. **Alterações propostas para a IN nº 123/2022**

2.3.

No que concerne a IN nº 123/2022, a proposta de redução dos requerimentos técnicos para certificação de Centros de bioequivalência que irão realizar exclusivamente estudos farmacodinâmicos exigidos pela RDC nº 742/2022, se materializa pela possibilidade isenção do cumprimento dos itens 1.3.11, 1.3.12, 1.3.14 a 1.3.18, 1.4.2, 1.6, 1.7, 1.10.9, 1.11.9, 1.11.13, 1.12.4, 1.13.5 e 2 (com exceção dos itens 2.25.2 e 2.25.3) do roteiro de inspeção.

Os estudos farmacodinâmicos de vasoconstrição para medicamentos de aplicação tópica contendo corticoides, trata-se de uma avaliação do grau de branqueamento da pele (vasoconstrição) após a aplicação do produto e também devem ser realizados em Centros de bioequivalência certificados pela Anvisa, nos termos da RDC nº 620/2022 e IN nº 123/2022.

Conforme justificativas apresentadas pela área, devido à natureza do produto a ser testado, de aplicação tópica, e da maior simplicidade do estudo de vasoconstrição, vislumbra-se um risco menor da ocorrência de eventos adversos nos participantes, bem como, uma menor necessidade de equipamentos e controles nos Centros para condução deste tipo de estudo.

A redução das exigências, visa também endereçar problema que vem sendo reportado pelo setor regulado de dificuldade de encontrar Centros de bioequivalência certificados capazes de realizar estes estudos (Sei nº 2936670). A GGMED relata, que tal dificuldade tem sido apresentada como motivação para adiamento dos prazos estabelecidos na RDC nº 742/2022.

Com a flexibilização destes requisitos, a área espera que um número maior de laboratórios capazes de conduzir os estudos de vasoconstrição solicite a certificação da Anvisa, trazendo um aumento de oferta de laboratórios aos detentores de registro de medicamento e contribuindo para o atendimento dos prazos descritos no art. nº 111 da RDC nº 742/2022.

As demais alterações propostas na RDC buscam endereçar a ausência de referência direta no roteiro de inspeção a outras normativas de cumprimento obrigatório e incluir itens



que reforcem a necessidade dos Centros de realizar registros de suas atividades de forma adequada e suficiente permitindo a realização de auditorias, avaliações técnicas dos dados gerados, bem como, garantindo a reprodutibilidade das suas atividades.

As seguintes normas passariam a ser referenciadas no roteiro de inspeção:

- RDC nº 742/2022 que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e farmacocinéticos;
- RDC nº 634/2022 que Institui o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência (SINEB) e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência (CNVB) e;
- RDC nº 27/2012 que dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

Os seguintes itens seriam incluídos no roteiro de inspeção:

- 1.11.23: "Os registros de cada etapa contêm informações adequadas e suficientes para estabelecer uma linha de auditoria, possibilitar avaliações técnicas e garantir sua reprodutibilidade?"
- 2.5.21: "Os registros de cada etapa contêm informações adequadas e suficientes para estabelecer uma linha de auditoria, possibilitar avaliações técnicas e garantir sua reprodutibilidade?"

A justificativa de abertura de processo não previsto na Agenda Regulatória da Anvisa, e antes, da atualização anual, pauta-se na necessidade de adoção de ações para permitir o cumprimento dos prazos da RDC nº 742/2022 ou, no caso de haver um atraso no prazo, para que este atraso não seja demasiadamente longo.

A dispensa de Análise de impacto regulatório (AIR) está ancorada no item VI do art. 18º, Portaria nº 162/ 2021, por se tratar de norma que “que reduza exigências, obrigações, restrições, requerimentos ou especificações com o objetivo de diminuir os custos regulatórios”. A solicitação de dispensa de AIR também se enquadra no item III do art. 18º, Portaria nº 162/ 2021, pelas demais alterações normativas serem consideradas de baixo impacto, já que se trata da inclusão de forma clara da necessidade de cumprimento de outras normativas que já estão vigentes e, portanto, já são de cumprimento obrigatório, bem como, de melhorar a transparência quanto a necessidade de realização dos registros pelos Centros de suas atividades.

Com relação a realização de Consulta Pública, cabe esclarecer que inicialmente a GGMed havia proposto a dispensa de Consulta Pública (CP), também para IN nº 123/2022, entretanto, após aprofundamento das discussões com a Segunda Diretoria entendeu-se que neste caso, justifica-se a realização de Consulta Pública, para oportunizar ao setor regulado opinar sobre os itens do roteiro de inspeção que estão sendo isentos de cumprimento e se manifestar sobre o tema.

A ASREG, após análise das proposições iniciais fez considerações com relação a justificativa de dispensa de AIR, que foram devidamente endereçadas pela área, e concluiu quanto a suficiência dos elementos apresentados pela GGMed para abertura de processo fora da Agenda Regulatória.[\[6\]](#)

Desta forma, manifesto concordância com a Abertura de Processo Administrativo de Regulação fora da Agenda Regulatória, dispensa de Análise de impacto regulatório (AIR) e realização de Consulta Pública (CP), para qual proponho o prazo de 45 dias.

#### 2.4. **Considerações finais**

A minutas de RDC e de minuta de Instrução Normativa, foram avaliadas pela Procuradoria Federal junto a Anvisa que se manifestou por meio do Parecer nº 00060/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU. (Sei nº 2937332)

A Douta Procuradoria concluiu que as propostas analisadas encontram suporte jurídico, opinando favoravelmente ao prosseguimento da marcha processual regulatória, desde que observadas as recomendações constantes na fundamentação do Parecer que foram restritas às questões de técnica legislativa

devidamente incorporadas as minutas anteriormente divulgadas no Portal da Anvisa por ocasião desta reunião da reunião da Diretoria Colegiada.

Por fim, com base nas e justificativas anteriormente apresentadas, entendo que restam configurados os elementos necessários para propor a esta Diretoria Colegiada a aprovação concomitante da Abertura de Processo Administrativo de Regulação, minuta de RDC e Consulta Pública de minuta de Instrução Normativas.

Ressalto, por fim, que a relatoria da Consulta Pública (CP) de Minuta de Instrução Normativa (IN) para alterar a IN nº 123/2022 (Sei nº2937356) com duração de 45 dias deve ser definida mediante sorteio, consoante ao art. 79, inciso II da Portaria nº 162, de 2021.

### 3. **VOTO**

Pelo exposto, VOTO pela APROVAÇÃO dos seguintes itens:

I) Abertura de Processo Regulatório com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e dispensa de Consulta Pública (CP), para alterar a RDC nº 620/2022 que dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de biodisponibilidade/bioequivalência de medicamentos e define quais estudos de biodisponibilidade/bioequivalência de medicamentos devem ser realizados em Centros de pesquisa certificados (FAP Sei n ° 2934473);

IV) Minuta de Resolução de Diretoria Colegiada para alteração da RDC nº 620/2022 (Sei nº 2937356);

V) Abertura de Processo Regulatório com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e com realização de Consulta Pública para alterar a IN nº 123/2022 que aprova o Roteiro de Inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, nos termos da Resolução RDC nº 620/2022 (FAP Sei n ° 2934493);

VI) Consulta Pública (CP) de Minuta de Instrução Normativa (IN) para alterar a IN nº 123/2022 com duração de 45

dias (Sei nº 2937357).

Este é o Voto que submeto à decisão desta Diretoria Colegiada.

- 
- [1] Parecer Nº 20/2024/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (Sei nº 2933504)
- [2] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.
- [3] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 742, de 10 de agosto de 2022. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.
- [4] Despacho nº 445/2024/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 2936463)
- [5] Parecer Nº 20/2024/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (Sei nº 2933504)
- [6] Parecer Nº 20/2024/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (Sei nº 2933504)



---

Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 02/05/2024, às 14:22, 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 **2938137** e o código CRC **7D84E794**.

---

**Referência:** Processo nº 25351.190090/2010-71

SEI nº 2938137