

# **AGREGADO V**

**Versão final da Memória da Oficina Mercosul sobre Bioisenção,  
Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência**

**Porto Alegre, 20 a 23 de setembro de 2010**

## **Memória da Oficina MERCOSUL sobre Bioisenção, Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência**

Considerando as atividades previstas no PTB 2008/2009, e em atendimento ao compromisso MERCOSUL definido pela estratégia para o tratamento do tema de Biodisponibilidade / Bioequivalência (XXXII e XXXIII Reuniões Ordinárias da Comissão de Produtos para a Saúde do SGT Nº 11 - “Saúde”), foi realizada entre os dias 07 e 09 de dezembro de 2009, na cidade de Brasília-Brasil, a Oficina MERCOSUL sobre Bioisenção, Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência. Participaram do evento representantes da Argentina, do Brasil, do Paraguai, do Uruguai e da Venezuela. O evento foi realizado utilizando recursos da ANVISA e do PTB/OPAS.

### **Brasília, 07 de dezembro de 2009**

Após o Diretor da ANVISA dar as boas-vindas aos participantes e realizada a apresentação dos presentes, o Brasil iniciou as exposições de assuntos técnicos, expondo sobre a organização e atribuições da Coordenação de Bioequivalência da ANVISA (COBIO). Foram apresentadas as atribuições definidas na Portaria 207/2009, que institui a coordenação e, em seguida, os aspectos relativos à Certificação de Centros de Bioequivalência e Biodisponibilidade (Centros de BD/BE). A apresentação contemplou ainda outras normas da ANVISA que regulamentam a certificação dos Centros de BD/BE (RDC 41/2000 e RDC 103/2003). Foram destacados alguns pontos críticos de cada etapa da condução de um estudo de BD/BE, tais como: etapa clínica, laboratório de análises clínicas e etapa analítica. Resumidamente, foram apresentados alguns dos projetos tais como, de bioisenção baseada em Sistema de Classificação Farmacêutica, de bioequivalência para medicamentos nasais e inalatórios, de bioequivalência para adesivos transdérmicos, de bioequivalência para formas farmacêuticas lipossomais e de tendências regulatórias, considerando que muitos desses assuntos iriam ser posteriormente discutidos com maiores detalhes no encontro. Ao final da apresentação foi aberta rodada de perguntas.

Na continuidade, foi realizada a apresentação do Sistema SINEB (Sistema Nacional de Bioequivalência e Cadastro Nacional de Voluntários-Brasil) instituído pela RDC 34/08, relatando o histórico da construção do mesmo e as principais diretrizes de trabalho do sistema, realizando ainda uma demonstração *on line* de como o sistema funciona, simulando o cadastro e o recrutamento de um voluntário através do SINEB. Dentre outros objetivos do SINEB, destacaram-se:

- Acompanhamento e monitoramento de todos os estudos em andamento e concluídos;
- Garantir o intervalo mínimo para participação de um mesmo voluntário em um novo estudo, resguardando a saúde dos sujeitos envolvidos nesses estudos;
- Dinamizar o processo de análise/avaliação/controle dos estudos, já que todas as informações dos estudos estarão disponíveis no sistema;
- Possibilitar o acesso às informações confiáveis de forma segura e rápida;
- Propiciar a transição de um modelo de protocolização de estudos em “papel” para um modelo “on-line”, implementando uma modernização dos tramites burocráticos da Anvisa.

Foi apresentada também a organização e atribuições da Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR), criada a partir da portaria nº 207/2009. Enquadram-se, entre as funções, a análise documental e as inspeções *in loco*. Dentre as atribuições da Coordenação de Equivalência Farmacêutica, estão ainda o credenciamento e monitoração da Rede de Centros de Equivalência Farmacêutica e Laboratórios Analíticos de Medicamentos; a proposição da concessão, suspensão e cancelamento do Credenciamento dos Centros de Equivalência Farmacêutica no âmbito Nacional para a realização de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo; a realização de atividades de inspeção sanitária e auditorias de estudos em Centros de Equivalência Farmacêutica no âmbito Nacional; a análise de Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo para fins de registro de medicamentos e de auditorias em estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo; a análise dos contratos de

terceirização de ensaios de Equivalência Farmacêutica; o desenvolvimento das atividades de cooperação técnica com as áreas de registro e pós-registro de medicamentos em assuntos relacionados ao Estudo de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo; a execução das atividades de cooperação com a Farmacopéia Brasileira; a elaboração de guias e normas técnicas apresentando as diretrizes para a comprovação da equivalência farmacêutica de formas farmacêuticas específicas, de maneira a atender a demanda gerada pelo avanço da tecnologia farmacêutica e a proposição e supervisão de melhorias nos processos de trabalho desempenhados pela coordenação.

Foram descritas também as Resoluções aplicáveis no Brasil ao tema equivalência farmacêutica. No Brasil, a definição de Equivalentes Farmacêuticos utilizada é:

*“São medicamentos que contém o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso”.*

Em relação aos modelos de certificados, foi informado que os mesmos estão disponíveis para consulta no endereço eletrônico <http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>

Ainda, foram realizados questionamentos com relação à equivalência farmacêutica no Brasil:

**1) Existem centros de equivalência farmacêutica em universidades públicas?**

Sim, existem centros de equivalência farmacêutica privados, dentro de indústrias farmacêuticas e também em universidades públicas.

**2) Existe algum capítulo que está incluso na farmacopéia brasileira?** Foi explicado que está em revisão a Farmacopéia Brasileira e que vai ser inserido um capítulo sobre Equivalência Farmacêutica e Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.

**3) Sobre o biolote, quando a empresa seleciona?** A empresa está autorizada a fabricar 3 lotes pilotos, somente estes lotes podem ser escolhidos para serem biolotes. Foi comentado que o centro que deve adquirir estas amostras disponíveis comercialmente.

**Brasília, 08 de dezembro de 2009**

As atividades do foram abertas com a apresentação da Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR/GGMED) da ANVISA, que explanou sobre Medicamentos similares e genéricos, contexto histórico e suas relações com a RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Brasil. Na seqüência, especificaram-se os procedimentos para o registro de medicamento similar e genérico no Brasil e o processo de adequação de medicamentos similares que até 2013, devem ter apresentado os ensaios de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Ainda, foram explicitados os Estudos de Bioequivalência exigidos no Registro de Medicamento Inovador. Ao longo da tarde foram discutidos aspectos da regulamentação do tema nos Estados Partes.

**Brasília, 09 de dezembro de 2009**

Antes do início das apresentações deu-se continuidade a rodada de perguntas do dia anterior. As principais estão descritas a seguir.

O Brasil foi questionado quanto a não aceitação dos medicamentos de referência diferente dos da lista brasileira. Foi explicado que a lista segue, além de critérios técnicos, as diretrizes da Lei nº 6360/76 e a Lei nº 9.787/99 (Lei de Genéricos), ou seja, o medicamento genérico deve

ser intercambiável com o medicamento inovador registrado e comercializado no Brasil. Foi abordado que em outras oportunidades havia iniciado uma lista comparativa com a Argentina com o principal objetivo de identificar quais produtos eram exatamente os mesmos (mesmo detentor, local de fabricação e formulação registrada).

A Argentina explicou que sua lista de fármacos candidatos à bioisenção SCB foi feita baseada na lista da OMS e avaliados os parâmetros farmacocinéticos por meio de pesquisa bibliográfica e pesquisa em laboratório próprio. Possuem um laboratório que avalia permeabilidade. Se aceita classe I e III, desde que não sejam de baixo índice terapêutico. Outro fato apontado pela Argentina é que a ANMAT inspeciona 50% dos primeiros lotes de todos os produtos registrados, o que não ocorre no Brasil e inspeciona os protocolos de bioequivalência e não os Centros que as conduzem.

O Brasil explicou que, devido ao tamanho do País, pelo número de registros de medicamentos que envolvem bioequivalência e ainda pela produção dos Centros de BD/BE seria impossível inspecionar os centros por protocolo, sendo hoje a certificação e a revalidação dos Centros de BD/BE a melhor forma encontrada para gerenciar a conduta dos centros ao realizarem estudos de BD/BE, ou seja, evitar que o erro ocorra, pois na situação brasileira, em poucos dias estes erros seriam replicados em muitos outros estudos. Explicou que a inspeção é realizada geralmente com uma equipe de 2 farmacêuticos, se necessário um médico ou um estatístico. No primeiro momento, ou seja, após a solicitação para certificação são avaliados a parte estrutural, os procedimentos e a capacitação dos recursos humanos na condução de estudos de BD/BE e que as demais inspeções (renovação/ desvio) o foco passa a ser o sistema de garantia da qualidade dos Centros, de forma a garantir a rastreabilidade e confiabilidade, avaliar os processos de trabalho e auditoria do dossiê de estudos.

A Venezuela explicou que possui regulamento geral, em que a estrutura pode ser um centro ou hospital. Informou que há centros específicos para condução dos estudos certificados (por um ano), mas somente para a condução da etapa clínica. Quando o estudo é realizado em hospital a inspeção é feita por protocolo. Informou que trabalham com uma lista dos produtos que necessitam de bioequivalência assim como a Argentina. E ainda que o estudo deve utilizar com medicamento referência (inovador) registrado e disposto na lista da Venezuela e que se aceita em alguns casos a referência da OMS, ainda não foi verificado se há similaridade com as listas do Brasil e da Argentina.

O Brasil realizou ainda uma apresentação da Coordenação de Estatística, explicitando os conceitos e as diretrizes utilizadas pelo Brasil para a análise e estatística dos estudos de bioequivalência e estudos clínicos. Foi realizada ao final do evento uma rodada entre os Países, especificando as principais características de cada Estado Parte no que tange a regulação em Bioisenção, Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência.

## **ARGENTINA**

- Ressalta a importância dos protocolos de estudos de BD/BE.
- Utiliza medicamentos selecionados pela ANMAT e ressalta a necessidade e importância de definir produtos de referência para a região.
- Iniciou a solicitação de estudos de BD/BE em 1999 para algumas classes de medicamentos com risco sanitário maior. A lista será atualizada para outros medicamentos.
- A Argentina diz que em torno de 75% dos medicamentos da lista de referência do Brasil são os mesmos que os seus.
- A Argentina registra produtos baseada em bioisenção (segundo BCS).
- Argentina realiza verificação técnica para a autorização de comercialização de primeiros lotes em todos os produtos previamente a sua primeira comercialização pelo titular do registro. Com base na análise de risco, a verificação técnica é realizada com inspeção ou por análise de documentação. Tal análise de risco se baseia na avaliação do histórico da empresa, no resultado da última inspeção nela realizada, na experiência da empresa na forma farmacêutica envolvida, etc.

- Argentina realiza a inspeção de consistência de lote de todos os produtos que requerem bioequivalência.

### **PARAGUAI**

- Estão construindo uma resolução de BD/BE, em cooperação e com ajuda técnica de outros países, como a Argentina.
- Foi incluída inspeção na produção de primeiros lotes de fabricação para produtos importados.

### **URUGUAI**

- Possui legislação específica para a condução de estudos de BD/BE.
- Medicamento intercambiável é o medicamento similar ou alternativa farmacêutica que haja demonstrado sua equivalência biofarmacêutica com o medicamento de referência.
- Os critérios para a definição de medicamentos de referência estão de acordo com os definidos pela OMS.
- A exigência de estudos de BD/BE se aplica a todos os medicamentos no momento da renovação do registro (5 anos).
- Etapas do estudo podem ser levadas a cabo em centros certificados em outros países.
- A habilitação dos centros de BD/BE é válida por 5 anos.
- Os centros que realizam estudos de Bioequivalência *in vitro* também são habilitados.
- A equipe que analisa os estudos é diferente da equipe que inspeciona os centros de Bioequivalência.

### **VENEZUELA**

- Existe uma norma em gazeta oficial do ano 2006 referente aos estudos de BD/BE.
- É necessária a avaliação dos protocolos de todos os estudos de BD/BE feitos ou não na Venezuela.
- Também são avaliados todos os resultados dos estudos.
- Existe uma lista em gazeta oficial que está sendo atualizada com mais medicamentos que precisam realizar estudos de BD/BE.
- A Venezuela tem uma lista própria de medicamento de referência, mas aceita alguns medicamentos da lista da OMS.
- A Venezuela recebe e avalia os protocolos de estudos *in vitro*. Os ensaios são repetidos pelo laboratório do instituto da Venezuela.
- Há duas normas em discussão:
- Para Certificação dos centros de Bioequivalência, com relação à parte estrutural (clínica).
- Para a realização de estudos de BD/BE para algumas alterações no produto.

Porto Alegre, setembro de 2010.