



TEMA

Realização:
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Apresentamos a seguir as respostas para as perguntas do **Webinar com a Coordenação de Equivalência Terapêutica que discute o guia ICH M13B sobre bioequivalência para formas farmacêuticas de liberação imediata (bioisenção para as demais concentrações)** realizado em 05/06/2025.

Seguimos à disposição nos nossos canais de atendimento: 0800-642-9782, e o sistema Fala.BR - Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação.

Perguntas e Respostas

1. Boa tarde, Eduardo! Os perfis de dissolução continuarão tendo a obrigatoriedade de serem realizados em centros habilitados pela ANVISA?

Resposta: Paulo, o assunto sobre qual empresa é responsável por gerar os dados de perfil de dissolução não faz parte do escopo do ICH M13B. Então este assunto não foi tratado durante a elaboração do guia.

2. Considerando o impacto mencionado na Seção II da RDC 749/2022, a Anvisa ainda irá manter no escopo desta a bioisenção de medicamentos de liberação modificada (Art.19 II)? Se sim, pretende aplicar a mesma regra para comparação de perfis proposta no ICH M13B para IR?

Resposta: Prezado, como o guia ICH M13B só tratou de produtos de liberação imediata, não é possível neste momento fazer qualquer relação a alterações de requerimento para produtos de liberação modificada.

3. No caso do meio CQ ser cesto 75rpm, a avaliação da demais doses no pH fisiológico será conduzido com as condições de dissolução descritos no guia M13 (Pá 50 rpm / cesto 100 rpm) ou deve se seguir a avaliação com os parâmetros de dissolução utilizada no CQ?

Resposta: A proposta do guia ICH M13B é de que quando se utiliza cesto, a velocidade de dissolução empregada é de 100 rpm. Entretanto, exceções podem ser empregadas desde que sejam apresentadas as devidas justificativas. Além disso, entende-se que como o ensaio de dissolução empregado no controle de qualidade é proveniente de um trabalho de desenvolvimento do ensaio, há uma flexibilidade maior para a aceitação de velocidades de dissolução alternativas desde que sejam apresentadas as justificativas necessárias.

4. Como justificar a não apresentação dos perfis nos meios fisiológicos quando o IFA não for solúvel. Podemos usar tensoativo?

Resposta: Para o questionamento em questão, o texto da proposta de guia descreve que caso a dissolução do ingrediente farmacêutico ativo seja inferior a 10%, a similaridade poderia ser assumida

naquele meio fisiológico. No entanto, aproveito para sugerir que seja apresentada contribuição na consulta pública solicitando uma melhor descrição no texto do documento sobre as possíveis justificativas a serem apresentadas no caso de IFA com baixa solubilidade nos meios fisiológicos.

5. A Anvisa, após a publicação no Guia, pretende continuar com Equivalência e Bioequivalência, ou há estudos de só a Bioequivalência ser necessária?

Resposta: Os conceitos de intercambialidade vigentes hoje em dia incluem a realização de estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência. Adicionalmente, os critérios de aceitação de bioisenção de demais concentrações adotados atualmente não diferem bastante do que estão sendo propostos do guia ICH M13B. Assim, a implementação do guia ICH M13B não deve ser considerado motivo para a não realização de estudos de equivalência farmacêutica para fins de registro de medicamento.

6. Para fins de bioisenção de concentrações intermediárias, o PDC deve ser realizado com o biolote ou o medicamento de referência eleito pela Anvisa?

Resposta: Para fins de bioisenção de concentrações intermediárias, o perfil de dissolução comparativo (PDC) deve ser realizado utilizando o mesmo lote do produto teste submetido ao estudo de bioequivalência (biobatch) que deve ser considerado como comparador neste estudo.

7. Eduardo, o guia traz essencialmente o foco em formas farmacêuticas de liberação imediata, porém não traz nada sobre os medicamentos de liberação modificada. Como ficaria a legislação para esse tipo de forma farmacêutica?

Resposta: No momento da implementação do guia ICH M13B, a Anvisa ainda estudará se serão realizadas alterações nos critérios de bioisenção de demais concentrações para produtos de liberação modificada.

8. Previsão de tempo para a interiorização desse guia aqui no Brasil?

Resposta: Neste momento não há esta previsão, mas, a princípio, não deve ocorrer antes de 2027, mesmo porque há outras etapas a serem realizadas para a elaboração da versão final do guia ICH M13B.

9. Sei que a ICH em discussão é de formas orais, mas a respeito da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica e em razão da forma farmacêutica, devemos esperar alguma alteração na normativa?

Resposta: A bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) teve seus requerimentos técnicos harmonizados por meio do guia ICH M9, internalizado pela Anvisa por meio da RDC 749/2022, Seção III. No momento, não há nenhum movimento para atualização deste guia e dos critérios descritos no documento. Sobre bioisenção em razão da forma farmacêutica, também não há nenhuma previsão do ICH em elaborar um guia descrevendo este conteúdo.

10. A utilização da ferramenta de bootstrap está sendo recomendada quando o $SD > 8\%$, sendo que normalmente $SD > 10\%$ era o critério considerado para classificar como alta variabilidade. Qual seria a referência da definição do critério de 8%?

Resposta: Michele, é sugerido que você submeta seu questionamento por meio de contribuição ao Edital de Chamamento nº. 5/2025, apresentando as referências relacionadas à sua afirmação.

11. Entendo que o ICH aponta como abordagem estatística alternativa o bootstrap para avaliação das menores dosagens, entretanto o capítulo 3 da rdc 31 traz as considerações gerais para o PDC de diversos sistemas de liberação, sendo assim, nos casos de qualquer produto que apresente DPR superior a 20% , haverá possibilidade de utilizar o cálculo de mahalanobis ou somente será aceito o bootstrap?

Resposta: Em resposta ao seu questionamento informamos que há disponível na literatura científica um vasto material que desencoraja a utilização da metodologia denominada Distância de Mahalanobis (MSD). Assim, independente da finalidade da realização do estudo de perfil de dissolução comparativo, é aconselhável a utilização como método alternativo ao F2, a metodologia chamada Bootstrap, apresentada no guia ICH M13B.

12. Há alguma incerteza se ao realizarem-se perfis nos 3 diferentes pHs, se deve ser conduzido uma "validação total" ou uma "validação parcial". Este item poderia ficar claro quando da internalização do Guia pela ANVISA? Da mesma forma, quando o % de liberação é baixo (nos 3 diferentes pHs), está claro que não precisa fazer a validação do método (nestes 3 pHs), mas ainda há incerteza de quanto baixo deve ser a liberação (nestes 3 pHs) para isentar a validação (20 %, por exemplo?). Se pudesse haver uma orientação neste sentido...

Resposta: Prezados, considerando que o assunto "validação analítica" não faz parte do escopo do deste guia, esta dúvida não será respondida neste momento. Entretanto, no momento da implementação do guia, é sugerido que o usuário em questão encaminhe a mesma consideração já que este assunto pode ser abordado em outros documentos auxiliares na implementação do guia, tais como um "Perguntas e Respostas".

13. Boa tarde! Será necessária a realização de estudos de equivalência e bioisenção em centros habilitados pela Anvisa?

Resposta: O assunto sobre qual empresa é responsável por gerar os dados do estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução não faz parte do escopo do ICH M13B. Então este assunto não foi tratado durante a elaboração do guia.

14. Nos casos que se tem registro de um produto pela via completa como inovador, e é o medicamento de referência na anvisa, não foi conduzido estudo de bioequivalencia. Se a mesma empresa quiser fazer o registro de uma outra concentração, com formulações proporcionais e dentro da faixa terapeutica aprovada, é possível bioisentar por demais concentrações (mesmo nao tendo feito bioequivalencia no primeiro registro?).

Resposta: Considerando o cenário em que já tenha sido comprovada a eficácia e segurança de uma concentração de um medicamento inovador de maneira direta (estudo clínico) e que a empresa tenha intenção em registrar outras concentrações dentro da faixa terapêutica aprovada, teoricamente seria sim possível aplicar a bioisenção para outras concentrações. No entanto, por ser uma situação específica, é sugerido que a empresa procure as áreas técnicas da Anvisa para apresentação do caso concreto e realizar uma discussão mais específica.

15. Na RDC 31, para concluir como perfil de dissolução muito rápida, a substância ativa precisaria necessariamente apresentar alta solubilidade e o coeficiente de variação no ponto de 15 minutos não

podia exceder 10%. Segundo a proposta do ICH, somente a dissolução acima de 85% em 15 minutos seria suficiente para a conclusão como liberação muito rápida, não sendo necessário olhar para o SD de 15 minutos e dispensando qualquer avaliação matemática?

Resposta: Na proposta de texto apresentada pelo ICH M13B, quando uma dissolução for maior do que 85% para o produto sob investigação e para o comparador, a dissolução pode ser considerada muito rápida, sem necessidade de se observar o desvio padrão dos dados obtidos no ensaio. Favor observar o descrito nas linhas 136 a 138 da proposta de guia.

- 16.** Na RDC 31, para concluir um perfil como dissolução muito rápida, a substância ativa precisava ser de alta solubilidade e o coeficiente de variação no ponto de 15 minutos que não podia exceder 10%. Na proposta do ICH, a dissolução acima de 85% em 15 minutos é suficiente para concluir como dissolução muito rápida, não mais devendo se atentar para o SD no tempo de 15 minutos e na solubilidade do IFA?

Resposta: Na proposta de texto apresentada pelo ICH M13B, quando uma dissolução for maior do que 85% para o produto sob investigação e para o comparador, a dissolução pode ser considerada muito rápida, sem necessidade de se observar o desvio padrão dos dados obtidos no ensaio. Favor observar o descrito nas linhas 136 a 138 da proposta de guia.