

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assuntos:

RDC nº 742/2022

Coordenador de Equivalência Terapêutica
Eduardo Agostinho Freitas Fernandes

Gerente Geral de Medicamentos
Raphael Sanches Pereira

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. ESCOPO	3
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS.....	3
3.1. RDC nº 742/2022 – Dos medicamentos em estudo (Capítulo III)	3
3.2. RDC nº 742/2022 – Participantes de pesquisa do estudo de BD/BE (Capítulo IV, Seção I)	3
3.3. RDC nº 742/2022 – Forma de administração dos medicamentos de liberação convencional (Capítulo IV, Seção III, Subseção I)	4
3.4. RDC nº 742/2022 – Produtos de liberação modificada (Capítulo IV, Seção III, Subseção II).....	4
3.5. RDC nº 742/2022 – Estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos dermatológicos (Capítulo VII, Seção II,).....	7

1. INTRODUÇÃO

A Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022, foi publicada no Diário Oficial da União de 17 de agosto de 2022. A Resolução dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.

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

A Resolução RDC nº 931, de 9 de outubro de 2024 traz alterações pontuais da RDC 742/2022 e complementarmente, nesta edição do Diário Oficial da União, foram publicadas as Instruções Normativas IN nº 327, que dispõe sobre o estudo farmacodinâmico para comprovação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos, a IN nº 328 que dispõe sobre os estudos de bioequivalência para adesivos transdérmicos contendo Rivastigmina e a IN nº.329 que aprova a lista de formas de administração (formas farmacêuticas de liberação convencional) e analitos a serem quantificados em estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.

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

2. ESCOPO

Este documento se aplica ao cumprimento da RDC nº 742/2022, durante o seu período de vigência.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. RDC nº 742/2022 – Dos medicamentos em estudo (Capítulo III)

3.1.1. A responsabilidade de aquisição de medicamento referência/comparador continua sendo do centro, mesmo com a revogação da RDC 41/2000?

O requerimento regulatório, que determinava a aquisição do medicamento de referência pelo Centro condutor dos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, foi revogado não existindo tal requerimento neste momento. Assim, a aquisição do medicamento de referência pode ser realizada tanto pelo patrocinador quanto pelos Centros de equivalência farmacêutica ou bioequivalência, sendo necessário garantir a rastreabilidade da aquisição por meio da documentação pertinente e cadeia de custódia.

3.2. RDC nº 742/2022 – Participantes de pesquisa do estudo de BD/BE (Capítulo IV, Seção I)

3.2.1. Se o medicamento puder ser utilizado por ambos os sexos e não houver diferença no tratamento entre os eles, é possível incluir participantes de apenas um sexo no estudo?

Não, se a bula do medicamento referência não apresentar restrições de uso para homens ou mulheres, o estudo deverá ser conduzido com ambos os sexos. A única exceção prevista na RDC 742/2022 para estes casos está relacionada com a toxicidade.

3.2.2. Sendo necessária a inclusão de participantes de ambos os sexos, a quantidade de homens incluídos pode ser maior que a de mulheres, ou vice-versa?

Não, considerando que a representatividade da população, a que se refere a RDC 742/2022, é relativa à população que irá utilizar o medicamento em questão e que não é possível estabelecer um parâmetro de que esta população será majoritariamente composta por homens ou mulheres, é esperada a inclusão de participantes do sexo masculino e feminino em uma proporção balanceada (50% de cada sexo).

3.3. RDC nº 742/2022 – Forma de administração dos medicamentos de liberação convencional (Capítulo IV, Seção III, Subseção I)

3.3.1. No artigo 26, § 1º consta que não havendo indicação na bula com relação à composição da refeição, deve ser oferecida uma alimentação com elevado teor de gordura e altamente calórica, que provoque efeitos significativos no trato gastrointestinal e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco. O que a ANVISA considera uma dieta com elevado teor de gordura no que tange a número de calorias?

Uma alimentação com elevado teor de gordura (aproximadamente 50% do conteúdo calórico total da refeição) e altamente calórica (aproximadamente de 900 a 1000 Kcal), deve conter aproximadamente 150, 250 e 500-600 kcal de proteína, carboidrato e gordura, respectivamente.

3.4. RDC nº 742/2022 – Produtos de liberação modificada (Capítulo IV, Seção III, Subseção II)

3.4.1. Para produtos classificados, simultaneamente, como liberação prolongada e MITE (estrito índice terapêutico) deve ser considerado, para as ASC parciais, o mesmo ajuste do intervalo de confiança exigido para a ASC0-t (90,00 – 111,11%)?

Como regra geral, para produtos classificados como MITE, é necessário seguir todos os critérios de aprovação para este tipo de medicamento. Caso a formulação seja de liberação prolongada as ASC parciais também devem estar dentro do IC de 90,00 a

111,11%, da mesma forma que a ASC0-t. Destaca-se que para MITE pode haver exceções no caso de ficar comprovada a segurança dos pacientes.

3.4.2. Para formas farmacêuticas orais de liberação retardada, com revestimento gastroresistente, é necessário calcular a ASC parcial?

Para medicamentos de liberação retardada não é exigido o cálculo do parâmetro ASC parcial. Este parâmetro é exigido apenas para formulações de liberação prolongada.

3.4.3. Caso os produtos, teste e referência, apresentem acúmulo comprovado, pode ser conduzido um estudo em estado de equilíbrio, ao invés de calcular a ASC parcial?

Sim, o estudo em estado de equilíbrio pode ser conduzido ao invés da avaliação das ASC parciais no caso de ambos os medicamentos apresentarem acúmulo, conforme o item 6 do guia do EMA – Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1).

3.4.4. A avaliação da ASC parcial deve necessariamente abranger todos os pontos de coleta previstos no cronograma, ou ela pode ser delimitada com base em intervalos específicos de interesse clínico, como por exemplo o intervalo entre duas administrações consecutivas?

Todos os tempos de coleta devem ser considerados para o cálculo das ASC parciais, porém, dependendo do caso, podem ser considerados outros tempos de avaliação.

É sugerido o envio do protocolo do estudo para análise prévia, sempre que o desenho seja diferente do modelo geral descrito na RDC 742/2022. Neste caso, o assunto para submissão o protocolo do estudo para avaliação prévia da CETER é o “10608 – Equivalência Terapêutica - Protocolo de Estudo”.

3.4.5. A avaliação da ASC parcial pode ser considerada um parâmetro secundário na definição da bioequivalência?

A ASC parcial pode ser considerada um parâmetro secundário, para o registro de medicamentos genéricos e similares, apenas quando forem apresentados estudos de dose múltipla. Para medicamentos novos e inovadores, o parâmetro pode ser considerado secundário quando forem apresentados dados adicionais que comprovem a eficácia e segurança desses medicamentos.

3.4.6. Considerando disposto no art.30, parágrafo 2º:

§ 2º Medicamentos com diferentes intervalos de dosagem descritos em bula devem adotar o tempo correspondente à metade da ASC0-t tendo a ASC parcial inicial e final o mesmo número de tempos de coleta.

3.4.6.a. Nos casos em que o cálculo das ASC parciais considerar o tempo correspondente à metade da ASC_{0-t}, é necessário que a ASC parcial inicial tenha o mesmo número de pontos de coleta que a ASC parcial final?

Nestes casos o ideal é que seja previsto um número de tempos de coleta que permita a divisão das ASC parciais em duas porções de tamanhos iguais.

3.4.6.b. Há uma quantidade mínima de amostras recomendada para o cálculo das ASC parciais? C_{max} e T_{max} obrigatoriamente devem ficar na ASC parcial inicial?

Não há quantidade mínima de amostras recomendada para o cálculo das ASC parciais, mas o número de pontos deve ser capaz de caracterizar de forma adequada a ASC parcial inicial e final, não havendo obrigatoriedade de C_{max}/T_{max} ficar na ASC_p inicial. É importante observar a relevância clínica da avaliação da ASC parcial no momento de definição do cronograma de coleta. Para alguns medicamentos, como o metilfenidato, é importante que sejam utilizados critérios clínicos para definir a ASC parcial. Comprimidos com mais de uma camada de liberação, podem exigir um cronograma específico que demonstra a liberação do fármaco em cada uma das camadas. Ainda que não haja nenhuma particularidade, é importante observar que a ASC parcial inicial deve representar os momentos iniciais da liberação do fármaco. Por exemplo, se um medicamento pode ser administrado a cada 12h ou a cada 24h, é importante que a ASC parcial represente ao menos as primeiras 6h de administração.

O protocolo do estudo pode ser enviado para análise prévia, por meio do código de assunto “10608 – Equivalência Terapêutica - Protocolo de Estudo”.

3.4.7. Como deve ser calculado o valor da ASC parcial final? Parametrizando o valor da área sob a curva com os tempos de coleta ou por meio da diferença entre ASC_{0-t} e ASC parcial inicial?

É recomendando que a avaliação das ASC parcial final seja calculada pela diferença entre a ASC_{0-t} e a ASC parcial inicial. Tal metodologia de cálculo é considerada mais fidedigna em relação aos valores encontrados por não considerar possíveis vieses provenientes da ausência de pontos de coleta, já que o cálculo da ASC deve ser definido considerando o último tempo de coleta quantificável.

3.4.8. Qual atitude deve ser tomada caso o estudo não atenda os critérios estabelecidos para uma das ASC parciais por causa de um valor discrepante (*outlier*)?

O mesmo entendimento aplicado a ASC_{0-t} e C_{max} é dado para ASC parcial, não devendo ser excluído participante que responde de forma diferente do esperado em comparação com o restante do grupo. Deve-se considerar que o N de um estudo de bioequivalência é muito pequeno frente a população que estará exposta ao medicamento e que a resposta ao medicamento verificada neste participante em questão pode ser a representação do que seria observado na população que fará uso do medicamento.

3.4.9. Para avaliação da ASC parcial de fármacos de meia vida curta é suficiente seguir o disposto no art. 34, item I?

I - o cronograma deve contemplar a coleta pré-dose e se estender por um tempo igual ou superior a três vezes a meia vida de eliminação do fármaco ou metabólito;

Para formulações de liberação prolongada, além do tempo de meia vida de eliminação do fármaco no organismo, é preciso considerar também o tempo de liberação do fármaco da formulação.

3.4.10. Podem ser utilizadas outras abordagens além das previstas no art.30, § 1º e 2º, para o cálculo da ASC parcial?

Outras abordagens para o cálculo da ASC parcial poderão ser avaliadas por meio do envio do protocolo do estudo, pelo código de assunto “10608 – Equivalência Terapêutica - Protocolo de Estudo”. Juntamente com o protocolo do estudo devem ser enviadas as justificativas e bibliografias relacionadas ao assunto.

3.5. RDC nº 742/2022 – Estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos dermatológicos (Capítulo VII, Seção II,)

3.5.1. Qual o assunto de petição devemos considerar para apresentação dos estudos farmacodinâmicos?

Os códigos de assunto para submissão dos estudos farmacodinâmicos são os mesmos já utilizados para a submissão de estudos de bioequivalência:

11630 – GENÉRICO - Estudo de biodisponibilidade relativa

11631 – SIMILAR - Estudo de biodisponibilidade relativa

3.5.2. É preciso encaminhar o protocolo do estudo para análise prévia pela Anvisa?

Não, o envio do procolo do estudo é dispensado pelo fato do estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos estar previsto na RDC 742/2022.

3.5.3. O estudo de branqueamento deve atender todos os requisitos da RDC 742/2022?

Sim, a menos que a IN 327/2024 tenha algo especificado. Por exemplo: a avaliação clínica dos participantes de pesquisa antes do estudo deve abranger histórico médico, exame físico e demais avaliações que se fizerem necessárias, não sendo necessariamente exigida a realização de eletrocardiograma e avaliações laboratoriais.