

VOTO Nº 197/2026/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.921458/2026-92

Expediente nº 0678294/26-7

	PEDIDO DE EXCEPCIONALIDADE. USO DE TESTES COM COMPARADOR INTERNACIONAL. Analisa pleito de excepcionalidade da empresa Adium S.A., para a realização de estudos ponte de biodisponibilidade relativa (BDR) com a utilização do medicamento de referência internacional de mirabegrona, Betmiga®, correspondente ao medicamento de referência no Brasil, Mybetric®, porém fabricado em unidade produtiva distinta. Posição da relatora: Desfavorável
--	---

Área responsável: GG MED

Relatora: Daniela Marreco Cerqueira

1. Relatório

Trata-se de solicitação, em caráter excepcional, formulada pela empresa Adium S.A., para a realização de estudos ponte de biodisponibilidade relativa (BDR) com a utilização do medicamento de referência internacional de mirabegrona, Betmiga®, correspondente ao medicamento de referência no Brasil, Mybetric®, porém fabricado em unidade produtiva distinta.

A empresa informa que possui em seu portfólio de desenvolvimento comprimidos revestidos contendo a associação em dose fixa (ADF) de succinato de solifenacina e mirabegrona de liberação prolongada (XR), na apresentação 5 mg/50 mg, e pretende protocolar o registro como medicamento inovador por meio da via de desenvolvimento abreviado, conforme previsto na RDC nº 753/2022 e no Guia nº 60/2023. As evidências de segurança e eficácia clínica serão fundamentadas em literatura científica, em conformidade com o Guia nº 61/2023, e serão apresentadas no respectivo dossiê de registro. Alega que realizou estudos de BDR nas condições de jejum e sob alimentação, em centro de pesquisa certificado pela Anvisa para condução de estudos de bioequivalência, originalmente conduzidos com os medicamentos de referência disponíveis no mercado europeu, em função da primeira onda de registro ter considerado a Europa.

Segundo a requerente, conforme a Lista de Medicamentos de Referência da Anvisa atualizada em 18/05/2026, o medicamento de referência para mirabegrona é o Mybetric®, comercializado por Astellas Farma Brasil Ltda. O produto utilizado como comparador nos estudos clínicos foi o Betmiga®, produzido por Astellas Pharma Europe B.V. (Holanda). Ambos possuem o mesmo detentor do registro, a mesma composição qualitativa e a mesma concentração, diferindo apenas quanto ao local de fabricação (Holanda vs. EUA). O Betmiga®

possui registro centralizado (EU/1/12/809) na Agência Europeia de Medicamentos (EMA), sendo aprovado e comercializado em países pertencentes a Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE), o que reforça a consistência regulatória e qualidade do medicamento comparador utilizado nos estudos de BDR, em consonância com os princípios de reliance regulatório. Para o succinato de solifenacina, o medicamento de referência no Brasil é o Vesicare®, produzido por Delpharm Meppel B.V. (Meppel, Holanda), o qual possui o mesmo local de fabricação do produto comparador dos estudos de BDR, sendo, portanto, o mesmo produto.

Como justificativa para seu pleito, a solicitante afirma que a utilização dos estudos recentemente conduzidos pelo próprio patrocinador, os quais fornecem evidências científicas robustas e suficientes para atender aos objetivos regulatórios pretendidos, evita a realização de investigações clínicas redundantes e a consequente exposição desnecessária de participantes saudáveis a intervenções já adequadamente caracterizadas.

Segundo a empresa, a aprovação desta excepcionalidade permitirá o pleito de registro de uma associação em dose fixa (ADF) que reúne, em uma única apresentação, terapias atualmente administradas de forma concomitante, promovendo maior conveniência posológica e simplificação do tratamento. Cumpre destacar que a associação de mirabegrona e succinato de solifenacina já possui aprovação regulatória pela FDA para o tratamento da bexiga hiperativa, o que demonstra o reconhecimento regulatório internacional da combinação e reforça a pertinência sanitária da presente proposta. Assim, a excepcionalidade ora pleiteada busca viabilizar de forma mais célere a disponibilização dessa alternativa terapêutica à população brasileira, potencialmente contribuindo para maior comodidade ao paciente e melhor adesão ao tratamento.

É o Relatório

2. **Análise**

Para subsidiar a análise do pleito, a Gerência-Geral de Medicamentos foi consultada e manifestou-se por meio da NT nº 131/2026/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 4325070), na qual teceu considerações diante das normas que regem o tema: a RDC nº 948, de 12 de dezembro de 2024, Guia nº 60, de 20 de março de 2023 - Versão 1 (Guia para submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento abreviado), RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022, e RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022.

A área técnica orienta que, conforme normativa vigente, para realização de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência que compõem os dossiês de registro de medicamentos, a primeira escolha deve ser por um medicamento disponível no mercado nacional que conste na lista de medicamentos de referência atualizada, disponível no site da Anvisa, no momento da condução do estudo. Caso na lista de medicamento de referência não conste um medicamento adequado para ser utilizado no estudo ponte, a empresa deve avaliar, em segundo lugar, se existe algum medicamento que atenda às necessidades do estudo disponível no mercado nacional, antes de buscar uma alternativa no mercado internacional. Somente em situações excepcionais, que devem ser avaliadas caso a caso juntamente com a Agência, quando há inviabilidade técnica para a utilização de um medicamento comparador nacional, pode ser aceita a utilização de medicamento comparador internacional. Para avaliação destes casos, considera-se principalmente a relevância clínica do medicamento que está sendo proposto para registro.

A GGMED esclarece que a aceitabilidade de submissões baseadas em literatura científica e dados técnicos será avaliada conforme as características de cada submissão, considerando a necessidade de condução de estudos clínicos confirmatórios, a classe terapêutica e o risco sanitário do medicamento proposto para registro. Além disto, o medicamento comparador a ser utilizado nos estudos ponte deve possuir eficácia, segurança e

qualidade comprovadas cientificamente junto à autoridade sanitária competente, podendo ser o medicamento de referência nacional ou outro acordado com a Anvisa. Por outro lado, a RDC 742/2022 prevê que para a realização das provas de equivalência farmacêutica e BD/BE, o medicamento comparador deve ser adquirido em território nacional.

Ademais, o fato de que os medicamentos Betmiga® e Mybetric® corresponderiam a produtos do mesmo detentor do registro, contendo o mesmo princípio ativo e a mesma composição qualitativa, diferindo apenas quanto ao local de fabricação, não é suficiente para comprovar que se trata do mesmo produto.

Com relação à previsão regulatória que rege o registro de medicamentos inovadores submetidos à via abreviada de registro, temos que:

De acordo com a RESOLUÇÃO Nº 948, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2024, que dispõe sobre os requisitos sanitários para a regularização de medicamentos de uso humano:

Subseção II

Da documentação de Segurança e Eficácia

Art. 28. O dossiê técnico de Regularização sanitária de medicamentos novos, para as distintas classes previstas no art. 7º desta Resolução, deve ser instruído com as seguintes informações referentes à segurança e eficácia do medicamento: (Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada Anvisa nº 991, de 26/08/2025)

...

III - ensaios clínicos com conclusão cientificamente fundamentada, baseada nos resultados experimentais, quanto à segurança e eficácia, incluindo tolerância, precauções em condições normais de uso, indicações, contraindicações, superdose e regime posológico;

IV - estudos não clínicos que demonstrem as propriedades farmacológicas e toxicológicas;

...

§ 5º Para medicamentos sintéticos, a documentação descrita nos incisos III e IV do caput deste artigo deve ser elaborada com dados obtidos pela via de desenvolvimento completo ou pela via de desenvolvimento abreviado, conforme guias específicos. (Incluído pela Resolução da Diretoria Colegiada Anvisa nº 991, de 26/08/2025)

O Guia que trata do tema é o GUIA Nº 60, DE 20 DE MARÇO DE 2023 - VERSÃO 1 (Guia para submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento abreviado). O Guia prevê que caso o medicamento gerador das evidências na literatura apresentada não esteja mais disponível no mercado, a escolha do medicamento a ser utilizado como comparador nos estudos ponte deve ser avaliada caso a caso (ver seção 10.4), considerando a relevância clínica do medicamento que está sendo proposto para registro.

O item 10.4 do referido Guia, que trata da seleção do medicamento comparador a ser utilizado em estudos ponte, prevê:

10.4. Seleção do medicamento comparador

Para a realização dos estudos ponte, é necessária a seleção de um medicamento comparador adequado, do qual serão extrapoladas as evidências de segurança e eficácia para o medicamento que está sendo proposto para registro.

No caso de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, **a primeira escolha deve ser por um medicamento disponível no mercado nacional que conste na lista de medicamentos de referência atualizada**, disponível no site da Anvisa, no momento da condução do estudo. (grifo nosso).

Caso na lista de medicamento de referência não conste um medicamento adequado para ser utilizado no estudo ponte, a empresa deve avaliar se existe algum medicamento que atenda às necessidades do estudo disponível no mercado nacional.

Em casos excepcionais, quando exista uma inviabilidade técnica para a utilização de um medicamento comparador nacional, pode ser aceita a utilização de medicamento comparador internacional, devendo ser avaliado caso a caso, considerando a relevância clínica do medicamento que está sendo proposto para registro. (grifo nosso). Para a escolha do comparador internacional devem ser considerados os seguintes critérios:

- I - existir acordo ou convênio celebrado com Anvisa, e houver similaridade de medidas sanitárias entre a autoridade reguladora e Anvisa, reconhecida como AREE; e
- II - o registro do medicamento comparador estiver vigente há pelo menos dez anos na autoridade reguladora e o medicamento estiver sendo comercializado.

Nos casos em que seja utilizado um medicamento de referência internacional como comparador, considerando que a Anvisa não detém dados acerca da segurança e da eficácia deste, a solicitação do registro será considerada como uma submissão baseada em dados de literatura científica, devendo ser seguidos os requerimentos previstos nos §§2º e 3º do art. 28 da RDC 753/2023 e as orientações do Guia de submissões de registro de medicamento sintético, semissintético e radiofármaco baseado em dados de literatura científica (Guia nº 61/2023).

Caso o medicamento escolhido pela empresa para ser utilizado como comparador nos estudos ponte não seja um medicamento de referência nacional, é recomendada a discussão prévia com a Anvisa sobre a aceitabilidade deste medicamento como comparador.

...

A RESOLUÇÃO - RDC Nº 753, DE 28 DE SETEMBRO DE 2022, que dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares, estabelece que:

Art. 28. Para solicitação de registro pela via de desenvolvimento abreviado podem ser aceitas como evidências para comprovação de segurança e eficácia:

- I - estudos clínicos;
- II - estudos não clínicos;
- III - estudos ponte;
- IV - literatura científica; ou
- V - dados técnicos.

§ 1º Nos casos em que as evidências apresentadas para subsidiar a segurança e a eficácia não sejam provenientes de estudos conduzidos com o medicamento proposto para registro, devem ser apresentados estudos ponte que permitam a extrapolação dessas evidências para o medicamento que está sendo proposto para registro.

§ 2º Nos casos em que as evidências principais de segurança e eficácia sejam baseadas em dados provenientes da literatura científica ou dados técnicos, a solicitação do registro deve ser acompanhada de estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e um medicamento comparador, além de comprovação de experiência atual de comercialização, demonstrando o uso estabelecido do IFA no exterior sob condições similares de uso, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança.

§ 3º A aceitabilidade de submissões baseadas em literatura científica e dados técnicos será avaliada conforme as características de cada submissão, considerando a necessidade de condução de estudos clínicos confirmatórios, a classe terapêutica e o risco sanitário do medicamento proposto para registro.

§ 4º O medicamento comparador a ser utilizado nos estudos ponte deve possuir eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto à autoridade sanitária competente, podendo ser o medicamento de referência nacional ou outro acordado com a Anvisa.

Art. 29. Os estudos de biodisponibilidade relativa e testes de bioequivalência apresentados como prova principal de segurança e eficácia ou como estudos ponte que subsidiem o registro de medicamento novo ou inovador devem atender os requerimentos previstos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022 e na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 749, de 5 de setembro de 2022, e suas atualizações.

§ 1º Nos casos em que estudos de biodisponibilidade relativa sejam conduzidos para demonstrar diferenças intencionais nos parâmetros farmacocinéticos entre o medicamento proposto e o medicamento comparador, devem ser apresentados o racional científico e dados complementares para a comprovação da segurança e da eficácia do medicamento proposto para registro.

§ 2º Os estudos de interação farmacocinética que embasem o registro de associações, conforme previsto no inciso II do art. 21, devem atender os requerimentos previstos em legislação específica vigente.

No caso em tela, como se trata de pedido de registro de associação, a RDC 753/2022 ainda prevê que:

Art. 21. Para o registro de medicamento contendo a combinação de dois ou mais IFAs, além do disposto no art. 20, devem ser apresentadas ainda:

I - evidência da relevância clínica da função de cada um dos IFAs na indicação clínica pleiteada para a associação;

II - informações acerca das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os IFAs que compõem a associação; e

III - justificativa técnica com o racional clínico e farmacológico da associação que demonstre:

a) aumento na segurança ou eficácia do(s) IFA(s) da associação, devido à atividade farmacológica aditiva ou sinérgica ou por redução de resistência;

b) minimização do potencial de abuso;

c) melhora da biodisponibilidade do IFA principal; ou

d) simplificação do regime terapêutico.

§ 1º Pode ser aceito registro de medicamento contendo a combinação de dois ou mais IFAs em associação em doses fixas ou em kit.

§ 2º O registro de associação na forma de kit será permitido apenas quando houver claro benefício terapêutico da associação e for farmacotecnica e tecnicamente justificada a impossibilidade de se registrar uma associação em doses fixas em qualquer forma farmacêutica.

Em linha com a previsão da RDC 753/2022 supracitada, a RESOLUÇÃO - RDC Nº 742, DE 10 DE AGOSTO DE 2022, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos, similares, novos, inovadores e produtos biológicos, estabelece que:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo e abrangência

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos, similares, novos, inovadores e produtos biológicos.

Art. 2º Essa Resolução abrange os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos que compõem os dossiês de anuência em pesquisa clínica, registro ou pós-registro de medicamentos genéricos, similares, novos, inovadores e produtos biológicos.

1º Essa Resolução se aplica aos estudos de BD/BE que compõem os dossiês de registro de medicamentos quando esses estudos forem utilizados como prova principal para comprovação de segurança e eficácia do medicamento.

2º Provas adicionais, novos estudos ou avaliação de parâmetros diferentes dos descritos nesta Resolução poderão ser solicitados a qualquer momento.

...

Seção I

CAPÍTULO III

DOS MEDICAMENTOS EM ESTUDO

Art. 6º Para medicamentos classificados como genéricos ou similares, o estudo de BD/BE deve ser realizado com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

Parágrafo único. Na impossibilidade de utilização do mesmo lote, deve ser apresentada justificativa para condução dos estudos com lotes diferentes.

Art. 7º Para a realização das provas de equivalência farmacêutica e BD/BE, o medicamento comparador deve ser adquirido em território nacional.

Importante ressaltar que a RDC 957/2024 já descreve as situações nas quais são admitidas a utilização de medicamento referência internacional para a realização dos estudos.

Entretanto, no caso concreto, não foi apontada dificuldade na aquisição do medicamento referência comercializado no mercado nacional e que poderia, em termos práticos, ser utilizado pela empresa. A justificativa da empresa para não realização do estudo conforme previsto em norma não é pela indisponibilidade do produto, mas para economia de recursos financeiros e humanos.

Ainda que se compreenda a limitação econômica e a importância de desenvolvimento de medicamentos inovadores, genéricos e similares, considera-se que os dispositivos normativos, assim como a Lei 9.787/1999, foram claros ao definir o medicamento de referência como o produto comercializado no Brasil. Entende-se que se trata de ato consciente com a finalidade de garantir que os estudos sejam conduzidos frente ao medicamento de referência já avaliado pela Anvisa e, portanto, comercializado no País.

É entendimento da GGMED que a primeira escolha para a realização de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência que compõem os dossiês de registro de medicamentos deve ser o medicamento da lista de referência eleito pela Anvisa e comercializado no Brasil. Assim, a GGMED ressalta que a apresentação de comparador internacional somente é admitida em situações pontuais, nas quais há inviabilidade técnica para a utilização de um medicamento comparador nacional.

Além da questão técnica devidamente justificada, é importante considerar que a obrigação regulatória em se realizar estudo de equivalência e, quando é o caso, bioequivalência com medicamento de referência brasileiro, é estabelecida igualmente para todas as empresas que desejam registrar medicamentos genéricos, similares e inovadores no Brasil, independente da sua origem. A flexibilização deste requisito normativo por meio de excepcionalidade pode alterar significativamente os requisitos regulatórios para medicamentos no Brasil, com impactos desconhecidos (e potencialmente altos) na concorrência entre empresas nacionais e estrangeiras para registro de medicamentos, gerando falta de isonomia no setor regulado.

Ainda que se entenda que o pedido da empresa é para uma situação pontual e específica, deve-se considerar que a decisão em si é tornada pública e, assim, este caso poderia gerar um precedente para outras solicitações semelhantes. Destaca-se que o caso sob avaliação não se trata de uma questão excepcional, uma vez que a regra encontra-se estabelecida nas normativas vigentes, não residindo dúvidas quanto ao devido comando legal a ser executado para a submissão do pleito de registro da empresa de forma adequada ao regulamento.

Por oportuno, cabe destacar que, em 28/07/2023, a Procuradoria Federal junto à ANVISA emitiu o PARECER n. 00141/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2505168) com o seguinte entendimento:

a) não se configura situação de excepcionalidade a utilização de uma norma para disciplinar/deliberar uma circunstância cujo conteúdo já se encontra regulamentado por outra norma, nem **tampouco se configura excepcionalidade o tratamento do tema de forma contrária ao que se encontra expressamente disciplinado em uma norma, sob pena de incorrer em ilegalidade;** e

b) pedido de excepcionalidade só é viável juridicamente de análise no âmbito desta Agência **na hipótese de não haver norma para tratar da matéria ou na hipótese de haver norma, mas a mesma ser silente no trato do tema específico objeto do pleito.** (grifo nosso)

Nesse sentido, a concessão da excepcionalidade em questão resta prejudicada, visto que o pedido da empresa consiste no não cumprimento do disposto nas normas vigentes que regem o tema.

Assim, entendo que os benefícios da concessão da excepcionalidade pleiteada não superam os riscos, sendo necessária a realização dos testes requeridos com o medicamento de referência comercializado no Brasil, nos termos das normas vigentes.

3. Voto

Diante do exposto, VOTO de forma DESFAVORÁVEL à excepcionalidade solicitada pela empresa Adium S.A., para a realização de estudos ponte de biodisponibilidade relativa (BDR) com a utilização do medicamento de referência internacional de mirabegrona, Betmiga®, correspondente ao medicamento de referência no Brasil, Mybetric®, porém fabricado em unidade produtiva distinta.

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada da Anvisa por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Marreco Cerqueira, Diretora**, em 09/07/2026, às 19:13, 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 **4361895** e o código CRC **658D96E8**.

Referência: Processo nº 25351.921458/2026-92

SEI nº 4361895