

VOTO Nº 207/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.516730/2011-94

Análise **Proposta** de Abertura de Processo Administrativo de Regulação; **Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC)** que altera a 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; **Proposta de Instrução Normativa (IN)**, Que dispõe sobre o estudo farmacodinâmico para comprovação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos; **Proposta de IN**, Que dispõe sobre os estudos de bioequivalência para adesivos transdérmicos contendo rivastigmina; e **Proposta de IN**, Que aprova a Lista de formas de administração e analitos a serem quantificados nos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos para formas farmacêuticas de liberação imediata.

Área responsável: CETER/GGMED
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. RELATÓRIO E ANÁLISE

1. Em 10 de agosto de 2022 foi publicada a RDC nº 742/2022 que estabeleceu a obrigatoriedade de apresentação de estudos farmacodinâmicos (ensaio de branqueamento) para

medicamentos de uso tópico que contêm corticoides. Esta mesma RDC estabeleceu uma data limite para apresentação dos estudos para adequação dos medicamentos já registrados. Não obstante, durante a etapa de implementação da normativa, o setor regulado evidenciou dificuldades técnica em atender aos prazos preconizados, e, por consequência, vem demandando a extensão do prazo para a apresentação dos estudos.

2. Adicionalmente, além dos prazos, as unidades organizacionais identificaram oportunidades de aperfeiçoamento do marco normativo visando dar maior clareza em alguns pontos da norma e para alinhamento internacional, além da elaboração de Instruções Normativas que estavam previstas como "atos normativos específicos" no texto da RDC nº 742/2022, conforme detalhado a seguir.

2. ANÁLISE

2.1. Das alterações na RDC nº 742/2022

3. Após a publicação da RDC 742/2022, a unidade organizacional competente (CETER/GGMED) identificou a necessidade de promover as seguintes alterações pontuais pelas razões expostas a seguir:

3.1. Inclusão de parágrafo no Art. 30: O artigo 30 estabelece como deve ser realizado o cálculo do parâmetro Área Sob a Curva (ASC) parcial para medicamentos de liberação prolongada, no entanto, não especifica como deve ser calculado tal parâmetro nos casos em que o medicamento comparador pode ser administrado em diferentes intervalos de dosagem. Neste sentido, sugere-se a inclusão de um parágrafo com a descrição de diretriz para tais situações.

3.2. Exclusão do Parágrafo único do Art. 47: O parágrafo único do artigo 47 estabelece a necessidade de exclusão dos cálculos estatísticos dos dados dos participantes em que se verifica a falta de mais de 10% (dez por cento) de amostras coletadas na fase terminal do perfil farmacocinético. No entanto, o item II do artigo 34 já prevê a necessidade de se obter uma adequada caracterização da fase de absorção, tornando redundante o disposto no parágrafo único do art. 47. Por isso, propõe-se a sua exclusão.

3.3. Alteração da Seção II do Capítulo VII: Foi incluída a denominação "dermatológico" ao título da seção.

3.4. Alteração do texto do Art. 75: Alteração do texto deste artigo para indicar que a realização de estudos farmacodinâmicos de corticóides tópicos dermatológicos deve seguir ato normativo específico, que, no caso, será a IN proposta neste mesmo ato, para dispor sobre a realização do estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos dermatológicos. Registre-se que esta IN replicará o conteúdo dos artigos 76 a 105 da RDC nº 742/2022, com pequenas alterações.

3.5. Exclusão dos art. 76 a 105 e do Anexo II: Estes artigos e o Anexo II irão compor a proposta de Instrução Normativa que dispõe sobre a realização do estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos dermatológicos.

3.6. Alteração dos prazos do Art. 111: Prorrogação por dois anos nos prazos para apresentação dos resultados dos estudos farmacodinâmicos:

Art. 111. As formulações semissólidas de aplicação tópica, contendo corticoides já registradas, devem apresentar os resultados dos estudos farmacodinâmicos, seguindo o disposto nesta Resolução, de acordo com o fármaco presente na formulação, considerando as datas limites abaixo:

I - formulações contendo betametasona ou calcipotriol ~~DE- 1º de julho de 2023;~~ **PARA 1º de julho de 2025**

II - formulações contendo clobetasol, desonida ou flucroxidocortida ~~DE-- 1º de janeiro de 2024;~~ **PARA 1º de janeiro de 2026**

III - formulações contendo dexametasona, hidrocortisona ou mometasona ~~DE-- 1º de julho de 2024;~~ **PARA 1º de julho de 2026**

IV - outros fármacos ~~-DE- 1º de janeiro de 2025.~~ **PARA 1º de janeiro de 2027**

2.2. Da proposta de Instrução Normativa - IN, que dispõe sobre estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos dermatológicos

4. Conforme previamente informado, segundo o novo artigo 75 da RDC nº 742/2022, o estudo farmacodinâmico que deve ser empregado na avaliação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos deve seguir ato normativo específico.

5. Em outubro de 2023, a Agência Reguladora Norte Americana (*Food and drugs Administration - FDA*) publicou uma atualização do guia "Corticoides tópicos dermatológicos: Guia para estudos de bioequivalência in vivo" (*Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence Guidance for Industry*)¹. Tal atualização deu-se posteriormente à publicação da RDC nº 742/2022, assim sendo, visando conferir alinhamento regulatório aos padrões regulatórios internacionais, identificou-se a oportunidade para a atualização de alguns pontos para a condução destes estudos, por exemplo, a validação da metodologia, inclusão de mais pontos de análise e alteração dos tempos de avaliação (artigos 76 a 105).

6. Assim sendo, propõe-se as seguintes alterações:

6.1. Art. 76 - Inclusão da necessidade de selecionar voluntários respondedores.

6.2. Art. 77 - Validação da metodologia - explicação mais detalhada sobre o procedimento já previsto neste artigo.

6.3. Art. 81 - Definição do número de 24 participantes no estudo piloto. Tal condição foi recentemente discutida no encontro VCA SUMMIT (UFPE), com participação da Anvisa e do setor regulado.

6.4. Art. 82 e 83 - Aumento do número de sítios conforme atualização do Guia da Agência Norte Americana (USFDA) para diminuir a variabilidade do estudo.

6.5. Art. 85 - Detalhamento, com a inclusão de tempos de avaliação.

6.6. Art. 95 , 96 e 100 - Aumento do número de sítios para o estudo pivotal conforme atualização do Guia da Agência Norte Americana (USFDA), para diminuição da variabilidade do estudo.

7. Cabe destacar que o texto da proposta de IN já passou pela Consulta Pública (CP) nº 760/2019 que resultou na RDC nº 742/2022 (artigos 75 a 105) e que as alterações citadas estão sendo discutidas com o setor regulado, não trazendo alterações substanciais em relação ao que já está sendo atualmente exigido pela RDC nº 742/2022. Adicionalmente, cabe pontuar que a maioria das inovações já são adotadas nas práticas laboratoriais dos Centros Nacionais.

8. Assim sendo, conforme sugerido na CP nº 760/2019 e de forma a detalhar e padronizar as diretrizes da condução de estudos farmacodinâmicos para corticoides tópicos dermatológicos, revogando-se os artigos da RDC nº 742/2022, os quais passarão a ser apresentados por meio desta Instrução Normativa.

2.3. **Proposta de Instrução Normativa - IN, que dispõe sobre os estudos de bioequivalência para adesivos transdérmicos contendo rivastigmina**

9. A RDC nº 742/2022 prevê em seu artigo 44, § 2º e no artigo 45, §2º, referente a Seção VI (Medicamentos Transdérmicos), a publicação de ato normativo específico que descreva a realização de estudos para demonstração de equivalência terapêutica para medicamentos classificados como transdérmicos, conforme transcrição abaixo:

Art. 44. Considerando que a condição da pele pode influenciar a absorção do fármaco em estudo e, consequentemente, afetar a eficácia e segurança do medicamento, os graus de irritação e sensibilização da pele devem ser avaliados.

§ 1º O medicamento teste deve demonstrar um grau menor ou similar de irritação e sensibilização da pele em relação ao medicamento comparador.

§ 2º Os protocolos dos estudos de irritabilidade e sensibilidade devem ser enviados para análise prévia até a publicação de **ato normativo específico. (grifo nosso)**

Art. 45. Uma vez que a quantidade de fármaco a ser dosada na corrente sanguínea é dependente da área de exposição da pele ao adesivo, a adesão dos medicamentos na pele deve ser avaliada durante a condução do estudo farmacocinético.

§ 1º. As amostras de todos os participantes de pesquisa devem ser consideradas na avaliação farmacocinética independente do grau de adesividade do medicamento em uso.

§ 2º Os protocolos dos estudos de adesividade devem ser enviados para análise prévia até a publicação de **ato normativo específico. (grifo nosso)**

10. Para regulamentação do disposto no art. 44 § 2º e do art. 45 § 2º da RDC nº742/2022, está sendo apresentada uma proposta de instrução normativa cujo conteúdo também já passou pela Consulta Pública nº 760/2019 (anexos I e II), que descreve como proceder com a realização dos estudos de

equivalência terapêutica, incluindo estudos de irritabilidade, sensibilidade e adesividade para a rivastigmina, que é um dos ingredientes farmacêuticos ativos mais comuns em medicamentos cuja forma farmacêutica é o adesivo transdérmico.

11. Na CP supracitada, os estudos específicos de transdérmicos foram incluídos de forma geral, mas depois da CP chegou-se à conclusão que seria melhor colocar todos os detalhes do estudo por fármaco. Relembro que esta Segunda Diretoria, quando da publicação da RDC nº 742/2022, sugeriu que os anexos específicos de cada fármaco fossem publicados como Instruções Normativas.

12. Assim, a publicação de regramentos específicos foi iniciada com o fármaco rivastigmina, que é o que a Anvisa tem experiência até o momento. Destaco que a proposta de publicação de instrução normativa para adesivos transdérmicos contendo rivastigmina não sugere, neste momento, a alteração do Art. 44. § 2º e do Art. 45. § 2º em virtude de ainda ser necessário a submissão prévia para avaliação da Anvisa dos estudos de irritabilidade e sensibilidade contendo outros ingredientes farmacêuticos ativos.

2.4. Da proposta de Instrução Normativa - IN, que aprova a Lista de formas de administração e analitos a serem quantificados nos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos para formas farmacêuticas de liberação imediata.

13. A RDC nº 742/2022 prevê no art. 24, parágrafo único, que a forma de administração dos produtos durante os estudos de bioequivalência, (em jejum ou sob condição de alimentação) se dará por meio da publicação de ato normativo específico, conforme transcrição abaixo:

Art. 24. A administração dos medicamentos em jejum ou na presença de alimento dependerá da formulação e das orientações de administração descritas na bula do medicamento comparador. Para tanto, deve ser aplicado o seguinte racional:

...Parágrafo único. As informações tratadas nos incisos I, II, III e IV, estão compilados em **ato normativo específico** e, caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada, via canais de atendimento da Anvisa, uma consulta prévia à Anvisa para verificação da condução do estudo em jejum e/ou com alimento. (grifo nosso)

14. O artigo 32 da RDC nº 742/2022 prevê que o analito a ser quantificado para determinação da bioequivalência (fármaco inalterado ou metabólito) deverá também ser publicado em ato normativo específico, conforme transcrição abaixo:

Art. 32. A quantificação do fármaco inalterado ou de seu metabólito deve seguir as recomendações descritas em **ato normativo específico**. (grifo nosso)

15. Neste sentido, esta Instrução Normativa objetiva regulamentar as previsões dispostas nos art. 24 e 32 da RDC nº 742/2022. Ressalto que atualmente tal lista já existe, no entanto, sua publicação se dá no site da Anvisa, sem qualquer rigor quanto às Boas Práticas Regulatórias.

16. Compre destacar que a Procuradoria Federal junto à Anvisa, nos termos do Parecer 00142/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (3187464), concluiu que as propostas analisadas não padecem de irregularidade capazes de eivá-las de ilegalidades, pelo que se opinou pelo prosseguimento da marcha processual regulatória, desde que observadas as ressalvas e recomendações feitas no referido Parecer. Neste passo, informo que as recomendações jurídicas foram incorporadas.

17. Quanto à aspectos referentes às Boas Práticas Regulatórias, destaco as seguintes condições:

17.1. Dispensa de Avaliação de Impacto Regulatório (AIR): Trata-se de uma situação de baixo impacto que não provoca aumento expressivo e cumulativo em relação: a) de custos para os agentes econômicos ou para usuários dos serviços prestados; b) não provoca aumento expressivo de despesa orçamentária ou financeira, e c) não repercute de forma substancial nas políticas públicas de saúde, de segurança, ambientais, econômicas ou sociais, conforme disposto no inciso III do art. 19 da Portaria nº 162, de 2021.

17.2. Dispensa de Consulta Pública (CP): Novamente, trata-se de proposições de “baixo impacto” e que promovem “redução de exigências, obrigações, restrições, requerimentos ou especificações com o objetivo de diminuir os custos regulatórios”, nos termos do art. 4º, VII, do Decreto 10.411, de 2020; e inciso VI, art. 19, da Portaria 162, de 2021.

18. Ainda, calha pontuar que a matéria foi objeto de apreciação pela Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória

(ASREG), que se manifestou nos termos do Parecer 43/2024/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (3114451), recomendando ajustes do processo normativo, que foram tecnicamente endereçados.

19. Sendo esta minha avaliação, agradeço o empenho e dedicação da equipe da Coordenação de equivalência terapêutica (CETER) e da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) em promover o constante aperfeiçoamento do marco normativo dos processos de Regularização Sanitária da Anvisa, e passo ao VOTO.

3. **VOTO**

20. Por todo o exposto, VOTO pela APROVAÇÃO da Proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação e das Propostas de:

20.1. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC)**, Que altera a 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;

20.2. **Instrução Normativa (IN)**, Que dispõe sobre o estudo farmacodinâmico para comprovação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos;

20.3. **Instrução Normativa (IN)**, Que dispõe sobre os estudos de bioequivalência para adesivos transdérmicos contendo rivastigmina; e

20.4. **Instrução Normativa (IN)**, Que aprova a Lista de formas de administração e analitos a serem quantificados nos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos para formas farmacêuticas de liberação imediata.

(1) <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/topical-dermatologic-corticosteroids-in-vivo-bioequivalence-0>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 09/10/2024, às 15:57, 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 **3223356** e o código CRC **6C36795B**.

Referência: Processo nº
25351.516730/2011-94

SEI nº 3223356