

**Bioequivalência, Equivalência Farmacêutica,  
Pesquisa Clínica e Resoluções da ANVISA  
para  
Genéricos e Similares.**

***Dra. Roberta Pessoa Simões***  
***rp.simoes@uol.com.br***

**1**

**Conceitos básicos – Ensaio clínico, fases de uma Pesquisa.**

**2**

**Equivalência Farmacêutica**

**3**

**Bioequivalência**

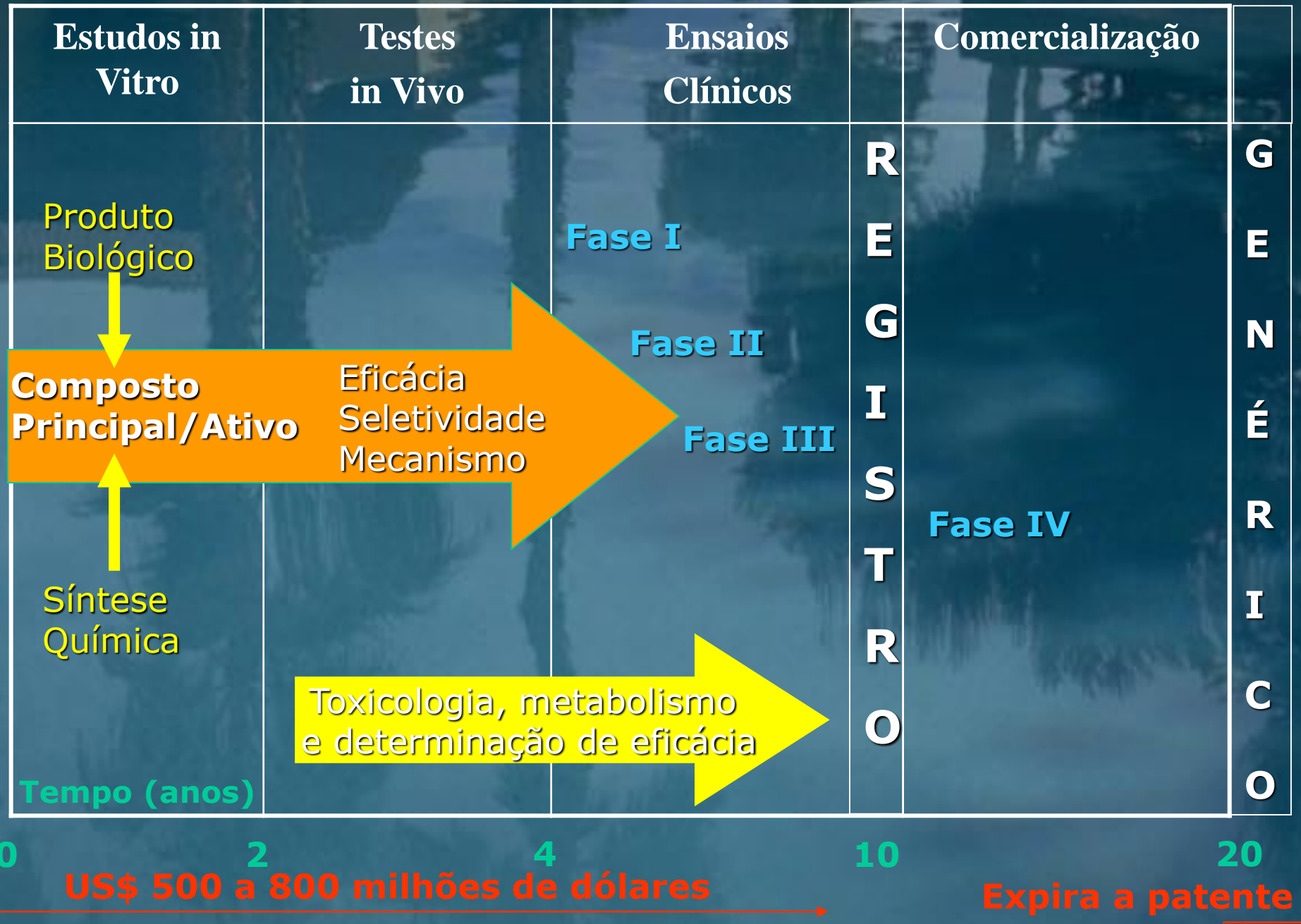
**4**

**Resoluções ANVISA para Similares e Genéricos.**

# O QUE É PESQUISA CLÍNICA?

- **Ensaio ou estudo clínico são outros termos utilizados para designar um processo de investigação científica envolvendo seres humanos.**
  - **A execução está baseada no rígido cumprimento das regras contidas em um documento denominado “Protocolo de Pesquisa” com exposição **clara** dos seus objetivos.**

# CICLO DE VIDA DE UM PROJETO FARMACÊUTICO, SEGUNDO MURPHY

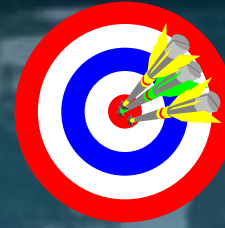


# NDA vs ANDA / Revisão do Processo

<b>Brand Name Drug NDA Requirements</b>	<b>Generic Drug ANDA Requirements</b>
1. Chemistry / estudo químico das propriedades	1. Chemistry / estudo químico das propriedades
2. Manufacturing / criar	2. Manufacturing / criar
3. Controls / verificação	3. Controls / verificação
4. Labeling / fixar níveis	4. Labeling / fixar níveis
5. Testing / caracterização	5. Testing / caracterização
6. Animal Studies	<b>6. Bioequivalence</b>
7. Clinical Studies	
8. Bioavailability	

# BIOEQUIVALÊNCIA

## OBJETIVOS:



### **Assegurar o acesso a medicamentos:**

- **Seguros e eficazes;**
- **Com garantia de qualidade;**
- **Com menor custo;**

**Em média o genérico custa 40% mais barato que o medicamento de referência**



**Cópia (não houve investimento em P&D)**



**Não há custo com propaganda da marca**

# Pró-Genéricos

## Principais ações



# POSSÍVEIS DESENHOS DE ESTUDO

**Medidas para evitar / minimizar interferências:  
Randomização e Codificação.**

**CRUZADO, PARALELO**

**"ABERTO"**, onde todos os indivíduos envolvidos têm conhecimento exato sobre o procedimento;

**"FECHADO"**, onde o voluntário e seu médico assistente não saberão em qual grupo de tratamento ele está incluído.



# **PESQUISA PARA NOVOS FÁRMACOS**

## **DESENVOLVIMENTO**

- **NÃO-CLÍNICO**

Síntese inicial da molécula

Testes em animais

Duração: 1 a 3 anos (média 18 meses)

- **CLÍNICO**

FASES I, II, III e IV

# **PESQUISA PARA NOVOS FÁRMACOS**

## **FASE I**

**Objetivo: segurança e tolerabilidade;**

**20 – 100 pacientes ou voluntários saudáveis;**

**Duração: vários meses;**

**Farmacocinética, mecanismo de ação e metabolismo.**

# **PESQUISA PARA NOVOS FÁRMACOS**

## **FASE II**

**Objetivo: eficácia, segurança a curto-prazo;**

**Centenas de pacientes;**

**Duração: vários meses a 2 anos;**

**Variação de dose para algumas indicações.**

# **PESQUISA PARA NOVOS FÁRMACOS**

## **FASE III**

**Objetivo: eficácia, segurança e dosagem**

**Centenas a milhares de pacientes – Estudos Multicêntricos**

**Duração: 1 a 4 anos**

**Relação risco – benefício**

**Bula**

# **PESQUISA PARA NOVOS FÁRMACOS**

## **FASE IV**

**Objetivo: confirmar segurança e eficácia**

**Considerar a necessidade para expansão do mercado**

**Novas indicações / formulações**

**Parte importante\* - Detectar e definir efeitos colaterais desconhecidos ou inadequadamente qualificados.**

# O caminho para ter o primeiro paciente incluído



# Qual o tempo no Brasil? 120 - 180 dias

**Nós perdemos competitividade na captação de estudos!**

<b>Protocolo e revisão</b>		<b>1 mês</b>
<b>Brochura do investigador e revisão</b>		
<b>Aprovação Comitê de Ética</b>		<b>1 mês e meio</b>
<b>Ministério da Saúde</b>	<b>CONEP</b>	<b>1 mês e meio</b>
	<b>ANVISA</b>	<b>1 mês</b>
<b>Licença de Importação</b>		<b>1 mês</b>
<b>Versão final do Protocolo</b>		<b>6 meses p/ Inclusão do 1º paciente</b>

# PRODUTOS NOVOS OU INOVADORES

Empresa **não** detentora do registro:

## TIPOS

Nova:

Forma farmacêutica, via de administração, concentração para a mesma indicação terapêutica.

**Resultados dos estudos de Fase II e III**

Estes estudos estão dispensados, sendo substituídos pela prova de **bioequivalência** quando estiverem dentro da faixa terapêutica já aprovada.

Nova indicação terapêutica na mesma concentração e mesma forma farmacêutica.

**Resultados dos estudos de Fase III**





# SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E ANVISA

**Portaria N° 911, de 12 de novembro de 1998** - Aprova a relação de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos.

**Resolução RDC N° 197, de 11 de agosto de 2004** - Dispõe sobre a atualização das medidas de controle e fiscalização das substâncias constantes das Listas da Portaria SVS/MS nº 344/98 e de suas atualizações, bem como os medicamentos que as contenham e dá outras providências.

**Resolução RDC N° 219, de 20 de setembro de 2004** - Aprova o Regulamento para elaboração de Dossiê para a obtenção de Comunicado Especial (CE) para a realização de Pesquisa Clínica com Medicamentos e Produtos para a Saúde" e seus anexos.



# Conselho Nacional de Saúde

**Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012** - Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos

**Resolução Nº 240, de 05 de junho de 1997** - Define o termo "usuários" para efeito de participação nos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições.

# Conselho Nacional de Saúde

**Resolução N° 301, de 16 de março de 2000** - Aprova a proposta de manutenção do teor do Item II.3 da Declaração de Helsinque.

**Resolução N° 303, de 06 de julho de 2000** - Disciplina a área temática especial "reprodução humana".

**Resolução N° 304, de 09 de agosto de 2000** - Disciplina a área temática especial "populações indígenas".

**Resolução N° 340, de 08 de julho de 2004** - Aprova as Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana.

**Resolução N° 346 e 347, de 13 de janeiro de 2005.**



# Equivalentes Farmacêuticos

**Como comprovar?**

**Empregando ensaios físicos e físico-químicos para determinação de identidade, teor, dissolução, etc. Os equivalentes farmacêuticos devem cumprir com as mesmas especificações *in vitro*.**

# ***ESTUDOS DA ETAPA DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA***

**GENÉRICO**

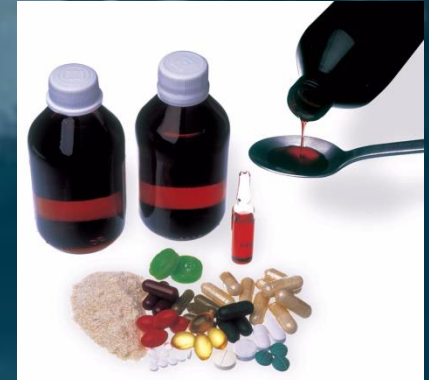
**MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA  
(INOVADOR)**

- mesma **FORMA FARMACÊUTICA**
- mesmo **FÁRMACO (PRINCÍPIO ATIVO)**
- mesma **CONCENTRAÇÃO**
- mesma **POSOLOGIA**
- mesmo **ESQUEMA TERAPÊUTICO**

**AVALIADA POR MEIO DE ENSAIOS *IN VITRO* EM LABORATÓRIOS ANALÍTICOS CERTIFICADOS PELA ANVISA**

# ***ESTUDOS DA ETAPA DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA***

## **Estudo Físico-Químico e microbiológico:**



**Líquidos: soluções, emulsões, suspensões**

- ✓ **Pesquisa de Patógenos, contagem microbiológica, esterilidade, pirogênio,**
- ✓ **Viscosidade, densidade,**
- ✓ **teor e identificação do princípio ativo, uniformidade de dosagem, determinação de volume,**
- ✓ **pH.**

# ***ESTUDOS DA ETAPA DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA***



**Estudo Físico-Químico e microbiológico:**

**Sólidos: cápsulas, comprimidos,**

- ✓ **Desintegração, dureza, friabilidade, Peso médio, Porcentagem de água,**
- ✓ **Teor – HPLC com detector UV – Não deverão apresentar diferenças superiores a 5%,**
- ✓ **Identificação, Uniformidade de conteúdo,**
- ✓ **Perfil de dissolução.**

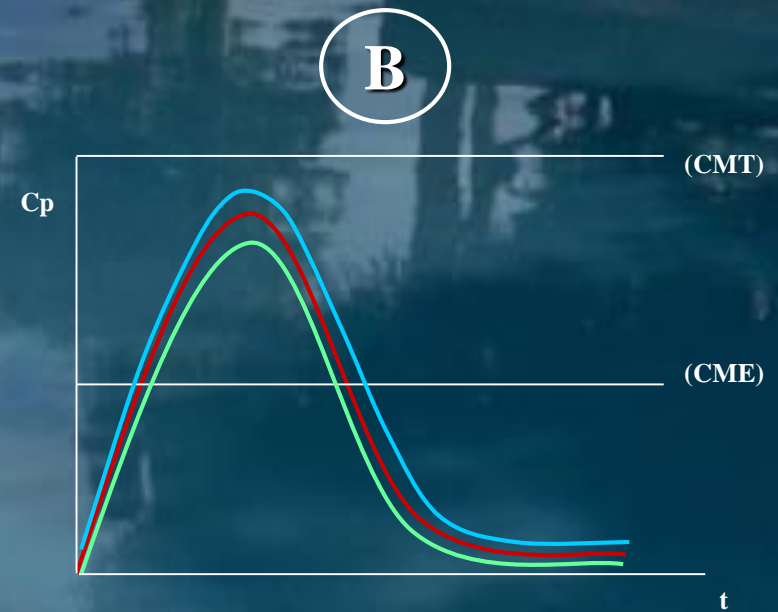
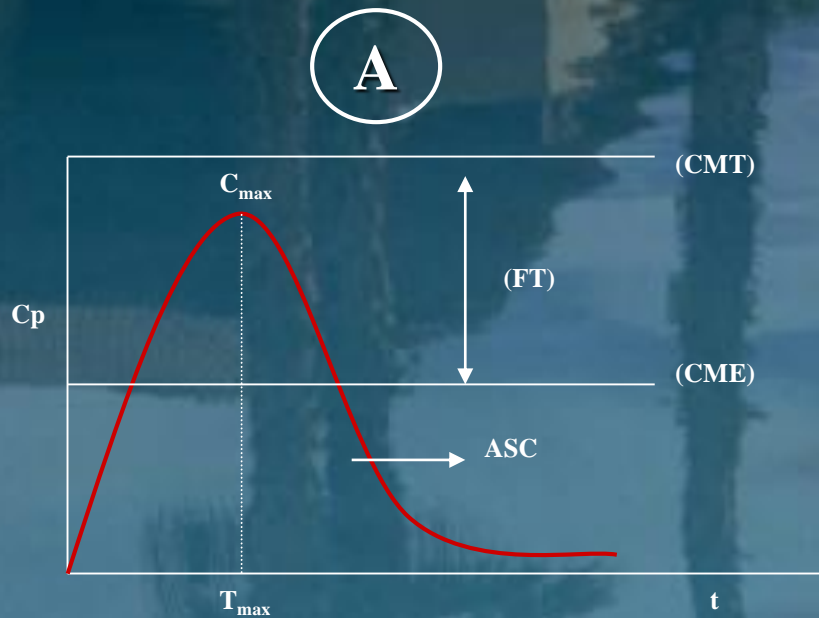


# PESQUISA PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS E SIMILARES

## BIODISPONIBILIDADE

- ↪ Relaciona-se à QUANTIDADE DE FÁRMACO ABSORVIDA e à VELOCIDADE DE ABSORÇÃO, a partir da FORMA FARMACÊUTICA
- ↪ Parâmetro determinado para medicamentos administrados por vias extravasculares





**A**

**INOVADOR - relação entre eficácia, segurança e biodisponibilidade**

**B**

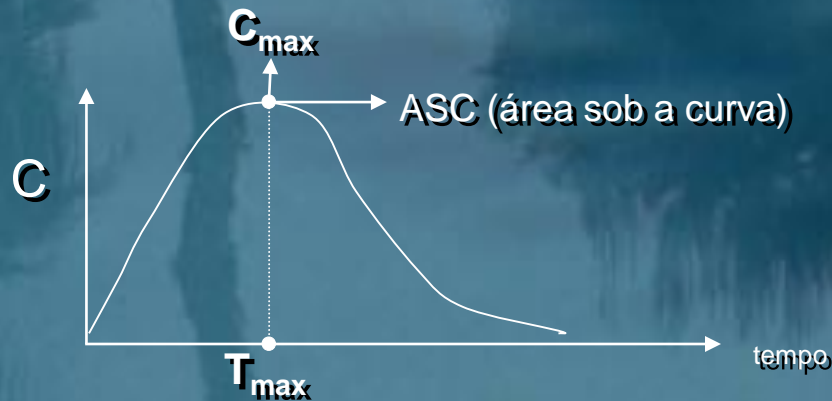
**GENÉRICO x INOVADOR - bioequivalência e equivalência terapêutica**

# BIOEQUIVALÊNCIA

GENÉRICO

MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA  
(inovador)

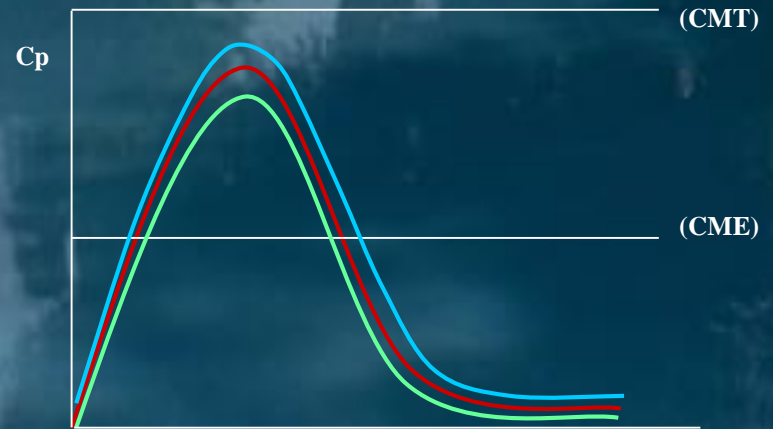
- mesma **BIODISPONIBILIDADE**



**AVALIADA POR MEIO DE ENSAIOS *IN VIVO* (seres humanos)  
EM CENTROS CERTIFICADOS PELA ANVISA**

# BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

$$Fr\% = \frac{ASC(\text{produto-teste}/EV)}{ASC(\text{refer\^encia}/EV)} \times 100$$



Critério: IC 90% para as razões =  $\frac{ASC(T)}{ASC(R)}$  e  $\frac{Cmax(T)}{Cmax(R)}$

**Deve estar entre 80 e 120% dados não transf.**  
**Deve estar entre 80 e 125% dados transf.**

# ETAPAS DO ESTUDO



## EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

ESTUDOS IN VITRO.



## ETAPA CLÍNICA

PROTOCOLO DE ENSAIO APROVADO POR COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (adequação/segurança)

REALIZADO EM pelo menos

**12 VOLUNTÁRIOS SADIOS**

(seleção/informação/consentimento)

ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA E DO TESTE (GENÉRICO)

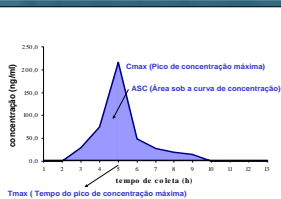


COLETA DE AMOSTRAS DE SANGUE



## ETAPA ANALÍTICA

PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS  
QUANTIFICAÇÃO DO **INALTERADO** OU METABÓLITO.

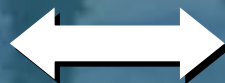


## ETAPA ESTATÍSTICA

CÁLCULOS  
AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

# BASES CIENTÍFICAS DA INTERCAMBIALIDADE

**GENÉRICO**



**MEDICAMENTO  
DE REFERÊNCIA**

- EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA
- BIOEQUIVALÊNCIA



**EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA**

- mesma **EFICÁCIA CLÍNICA**
- mesmo potencial para **EFEITOS ADVERSOS**



# Medicamento Genérico

Resoluções da  
ANVISA para  
Genéricos e  
Similares

**RDC 73/16 (07.04.2016) revogou a RE n° 48/09 (06.10.09),  
(Revogou a 893 29/05/2003);  
RE n° 894, 895,  
RE n° 1170 19/04/2006 (Revogou a RE n° 397/2004 e esta a  
RE n° 896/03),  
RE n° RE 37/10, (Revogou a RE n° 897 29/05/2003)  
RE n° 898,  
899/2003 Métodos analíticos, RDC n° 27/12 (22.05.12),  
Métodos bioanalíticos,  
RDC n° 310/2004 e a RE n° 900 e 901, revogada pela RDC n°  
31/10 (11.08.10) .  
RDC n° 17, 16, 136/2003 revogadas pela RDC N. 60/2014 e  
RDC 134 de 29/05/2003.**





# Resoluções da ANVISA para Genéricos e Similares

**CANCELAMENTOS:  
em 12/2004  
RDC n° 303 e 304**

**Biodisponibilidade  
Relativa**

Fármaco	Referência
Ácido valpróico	Depakene - Abbott
Aminofilina	Aminofilina - Novartia
Carbamazepina	Tegretol - Novartis
Ciclosporina	Sandimun - Novartis
Clindamicina	Dalacin C - Pharmacia do Br
Clonidina	Atensina - Boehringer Ingelheim
Clozapina	Leponex - Novartis
Digoxina	Digoxina - Glaxo Wellcome
Disopiramida	Dicorantil - Aventis
Fenitoína	Hidantal - Aventis
Lítio	Carbolitium - Eurofarma
Isotretinoína	Roacutan - Roche
Minoxil	Loniten - Pharmacia do Br
Oxcarbamazepina	Trileptal - Novartis
Prasozin	Minipress - Pfizer
Primidona	Epidona - Wyeth_Whitehall
Procainamida	Procamide - Zambon
Quinidina	Quinidine Duriles - AstraZeneca
Teofilina	Teolong - Knoll
Verapamil	Dilacoron - Knoll
Warfarina	Marevan - Zest Ftca

# BENEFÍCIOS

**Novos Fármacos X Biodisponibilidade relativa e fase I**

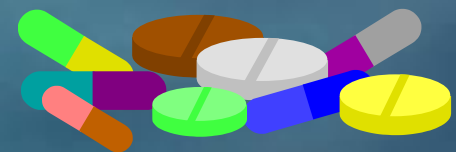
## PACIENTES

Exames laboratoriais  
Acompanhamento clínico  
Vale-transporte  
Ticket alimentação  
Acesso ao medicamento teste, caso este comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional



## VOLUNTÁRIOS SADIOS

Exames laboratoriais  
Exame clínico  
Tratamento de algumas patologias  
RESSARCIMENTO







# PROBLEMAS MAIS COMUNS NA ETAPA CLÍNICA

**Voluntários sadios receberão os medicamentos teste e de referência em dose única, em dois períodos.**

✓ **Randomização / Desenho**

✓ **Jejum**

✓ **Protoparasitológico**



✓ **Peso variando -/+ 15 % do normal (IMC 19 a 25)**

✓ **Padrão de alimentação compatível com o oferecido**

✓ **Estudos semelhantes nos últimos 6 meses**



✓ **Novos exames: após o término do 2º período**

✓ **Aquisição das amostras / Sistema Documental**



**RES. N°41 28/04/2000**



# Reações

**Recentemente pesquisadores de centros certificados pela ANVISA sugeriram a criação de um Banco de Cadastramento Nacional de Voluntários de pesquisa na tentativa de evitar a profissionalização.**

**Qual o tempo necessário para permitir uma nova inclusão em um estudo desta natureza?**

# **RESOLUÇÃO 251/97**

## **III – RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR**

**J. Recomendar que a mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa.**

# CÓDIGO DE NURENBERG - 1947

**O Consentimento voluntário é absolutamente essencial.**

*Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, **astúcia** ou outra forma de restrição posterior.*

# **Já desde 96 ... A RESOLUÇÃO 196/96 estabelecia:**

**II10. Sujeito da Pesquisa: É o participante pesquisado, individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedado qualquer forma de remuneração.**

**II12. Indenização: Cobertura material, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa ao ser humano a ela submetida.**

**II13. Ressarcimento: Cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito na pesquisa.**



# O SISTEMA DOCUMENTAL

O QUE FAZER MANUAL DA QUALIDADE

COMO FAZER PROCEDIMENTOS

DETALHAMENTO DE COMO FAZER INSTRUÇÕES

EVIDÊNCIAS DA QUALIDADE REGISTROS



# **O Laboratório de análises clínicas e sua importância na qualidade dos estudos.**

**Atualmente existem em torno de 12.000 laboratórios de análises clínicas espalhados por todo país. Somente cerca de 2.000 laboratórios participam de programas de qualidade, segundo informações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Sociedade Brasileira de Análises Clínicas.**



**MUITO OBRIGADA PELA ATENÇÃO!!**

***Roberta Pessoa Simões***