Célia Massako Suzuki
Julia Oliveira Barrios

Medicamentos Genéricos

Comparação da regulamentação técnica de registro entre as agências reguladoras do Brasil, EUA, Canadá e União Europeia.

São Paulo,
2017

Medicamento Genérico

"O medicamento genérico é aquele que contém o(s) **mesmo(s) princípio(s) ativo(s)**, na **mesma dose e forma farmacêutica**, é **administrado pela mesma via** e com a **mesma posologia e indicação terapêutica** do medicamento de referência, apresentando **eficácia e segurança equivalentes** à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável."

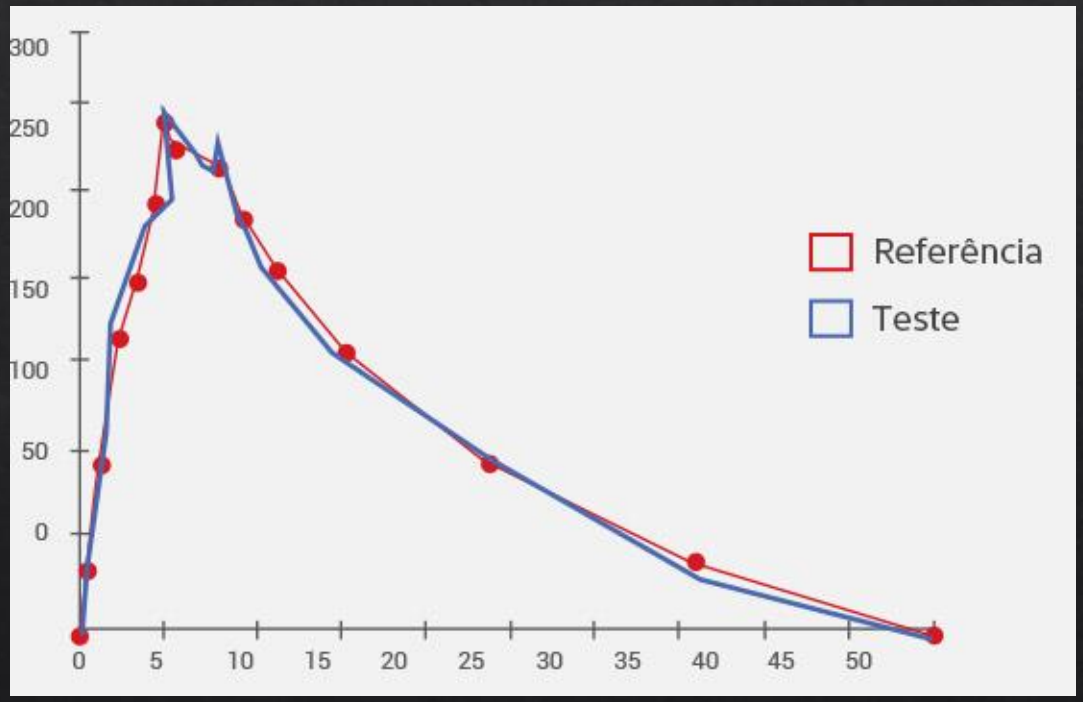
-Portal ANVISA

Equivalência Farmacêutica

Medicamento que, em comparação ao de referência, apresenta quantidades idênticas de princípio ativo, forma farmacêutica, obedece os mesmos padrões de qualidade, especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira, administração pela mesma via e, não necessariamente, mesmos excipientes.

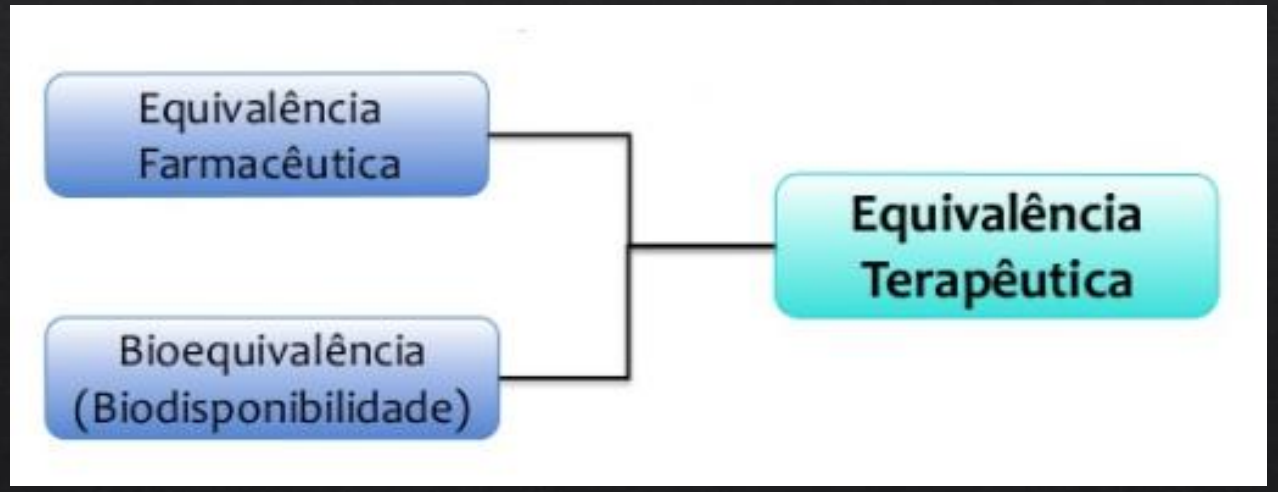
Bioequivalência

“Consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio (s) ativo (s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.” Uma biodisponibilidade relativa igual a 1, ou seja, uma biodisponibilidade de 100%, implica que os dois medicamentos foram absorvidos na mesma extensão.



Equivalente terapeutica

“São medicamentos que contêm o mesmo composto terapeuticamente ativo, devendo, portanto, produzir o mesmo efeito terapêutico e a mesma potencialidade de efeitos adversos. Devem ser seguros, eficazes e bioequivalentes. Podem diferir em algumas características, como cor, sabor, configuração, agentes conservantes e envase”



A importância dos medicamentos genéricos

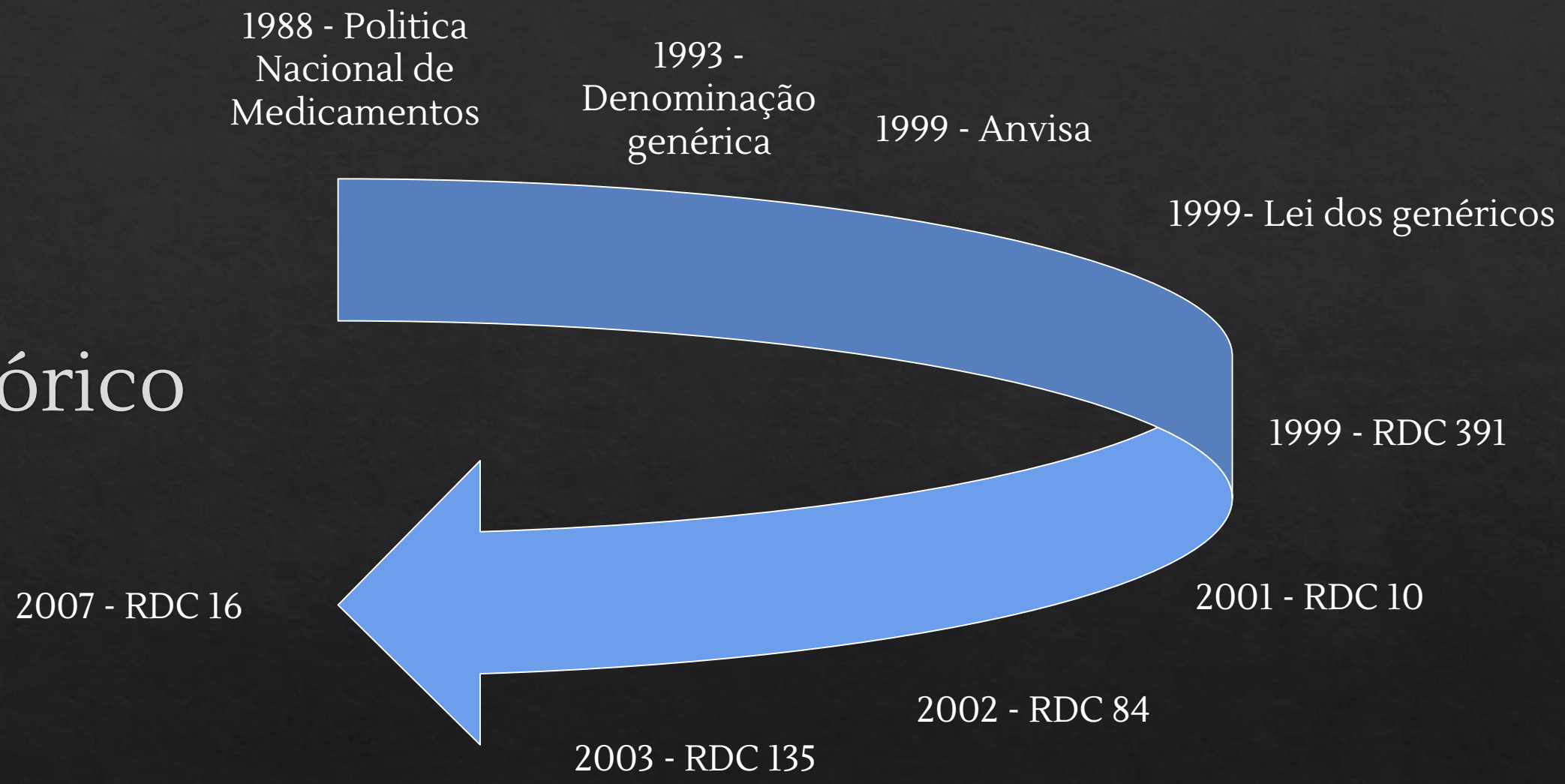
- Descentralização
- Competição e qualificação do mercado
- Diminuição de gastos com a saúde
- Eficácia e segurança conhecidas
- Orientações terapêuticas, estímulo à prescrição e incentivos financeiros

País	%m Valor	% em Unidades
Estados Unidos	13	60
Alemanha	26	60
Reino Unido	26	60
Canadá	22	45
França	14	35
Espanha	13	30
Brasil	13,8	16,9

Tabela 1- Participação dos genéricos no mercado farmacêutico (em %)
(Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, 2010)

ANVISA

Histórico


1988 - Politica Nacional de Medicamentos
1993 - Denominação genérica
1999 - Anvisa
1999- Lei dos genéricos
1999 - RDC 391
2001 - RDC 10
2002 - RDC 84
2003 - RDC 135
2007 - RDC 16

Lei dos genéricos

- Instituição do medicamento genérico no Brasil
- Intercambialidade
- Incentivo ao registro, uso e comercialização
- Preferência aos genéricos no SUS
- DCB nas prescrições médicas
- Medidas especiais de registro, fabricação, regime econômico fiscal ,distribuição e dispensação
- Conceitos: denominação comum brasileira, denominação comum internacional, biodisponibilidade, bioequivalência, medicamento similar, genérico e de referência e produto farmacêutico intercambiável
- Equivalência farmacêutica e bioequivalência

RDC 391

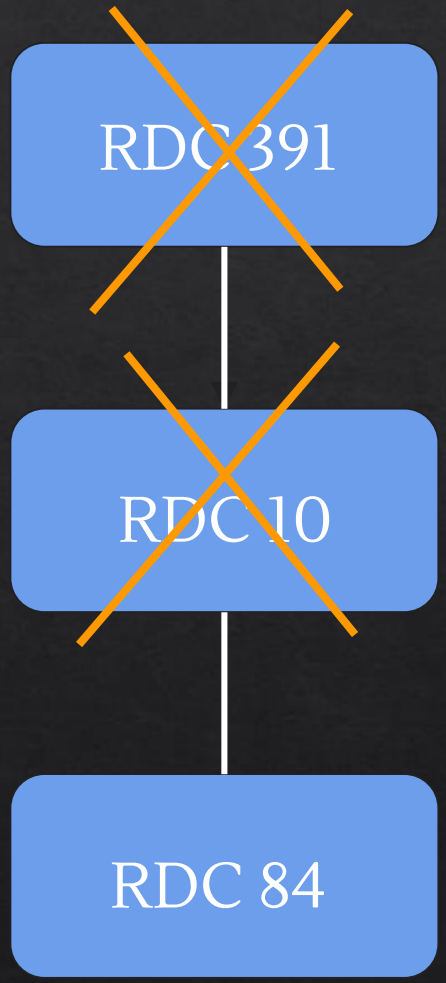
- 9 de Agosto de 1999
- Condições de registro
- Controle de qualidade
- Testes de bioequivalência
- Prescrição e dispensação
- Conceitos: equivalente farmacêutico, alternativa farmacêutica, medicamento bioequivalente e inovador aos já pertencentes a Lei dos Genéricos.

RDC 10

- 2 de Janeiro de 2001
- Mesmo formato, melhor detalhamento
- 1) Critérios para registro e controle de qualidade dos genéricos;
- 2) Registro dos importados;
- 3) Autorização para redução de lotes pilotos para medicamentos com alto valor agregado;
- 4) Considerações para fármacos que apresentam quiralidade e polimorfismo;
- 5) Guias para modelo de relatórios técnicos dos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência;
- 6) Situações nas quais um novo estudo para comprovação de bioequivalência poderia ser exigido, medicamentos não aceitos para registro como genéricos e o Guia para estudos de CIVIV (correlação in-vitro in-vivo)
- Alternativa farmacêutica → Equivalente terapêutico
- Provas de bioequivalência: intervalo de 7 meias vidas (teste e referência)
- Valores abaixo do limite de quantificação considerados zero
- IC de 95% para fármacos com baíxo índice terapêutico, como por exemplo a carbamazepina e ácido valproico
- IC de 90% para os demais medicamentos

RDC 84

- 19 de Março de 2002
- Passou a apresentar os testes separadamente sobre a forma de RE
- Visão mais detalhada de cada etapa
- Medidas pré-registro
- Medidas pós-registro



RDC 135

- 29 de Maio de 2003
- 1) Registro de medicamentos importados;
- 2) Apresentação de resultados dos estudos de estabilidade da formulação de maior concentração para formulações com três ou mais concentrações diferentes do mesmo fármaco;
- 3) Estudos de estabilidade de longa duração para medicamentos cujo prazo de validade excedesse 24 meses;
- 4) Possibilidade de registro para comprimidos revestidos cujo medicamento de referência fosse um comprimido simples ou vice-versa, desde que o revestimento não apresentasse função gastro-protetora;
- 5) Recomendação da elaboração de relatório referente a testes biofarmacotécnicos para os medicamentos cujos estudos de bioequivalência podem ser substituídos pelo teste de equivalência farmacêutica.

RDC 16

- Contraceptivos orais e os hormônios endógenos de uso oral
- Documentação necessária ao registro desses medicamentos.
- Antieméticos, antitérmicos e antipiréticos, antibacterianos tópicos, antihemorroidários e descongestionantes nasais tópicos à lista dos medicamentos que não poderiam ser admitidos como genéricos.
- RDC 60/14 (novos, genéricos e similares)

Não admitidos como genéricos

I- Produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano

II - Medicamentos fitoterápicos

III - Medicamentos específicos

IV - Medicamentos dinamizados

V - Medicamentos de notificação simplificada

VI - Antissépticos de uso hospitalar

VII - Produtos com fins diagnósticos e contrastes radiológicos

VIII- Radiofármacos

IX - Gases medicinais

X - Outras classes de medicamentos que venham a possuir legislação específica para seu registro

Registro

→ Medidas pré -registro

- Consultar a lista de medicamentos referência
- Apresentação do protocolo de estudo de bioequivalência
- Permitida a fabricação em mais de um local (mesmos meios)
- Estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência
- Envio dos documentos necessário por via impressa, entre eles:
- Relatório de controle de matérias prima
- Relatório de controle de produção
- Estudo de estabilidade
- Dados sobre a embalagem primária
- Relatório do controle de qualidade
- Relatório de testes biofarmacotécnicos
- Modelo de bula
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Registro

→ Medidas pós-registro

- Comprovação da distribuição dos três primeiros lotes de fabricação (controle)
- Resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração apresentado no momento do registro do medicamento, de acordo com legislação vigente.
- Relatório semestral de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica de contraceptivos, hormônios endógenos e imunossupressores, nas formas farmacêuticas não isentas do estudo de bioequivalência, fornecido pela empresa detentora do registro;
- Comprovação do início da comercialização desse medicamento, mediante apresentação à ANVISA de cópia de três notas fiscais, preferencialmente dentro do prazo de 1 ano, a contar da data de publicação do registro do medicamento genérico no DOU.
- Alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro

ETAPA 1: REGULARIZAÇÃO SANITÁRIA DA EMPRESA
Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE)
Licença de Funcionamento (LF)
CBPF
ETAPA 2: IDENTIFICAÇÃO DA PETIÇÃO JUNTO À ANVISA
Registro, Alteração, Revalidação, Cancelamento, outras
Identificação do Código de Assunto da Petição
Verificação da documentação necessária
ETAPA 3: PETICIONAMENTO NA ANVISA
Seguir o passo a passo do peticionamento
Anexar documentação obrigatória
Protocolar petição na Anvisa
ETAPA 4: ANÁLISE DA PETIÇÃO PELA ANVISA
Verificar ausência de documentos
Verificar necessidade de exigência técnica
Verificar se petição atende aos requisitos
ETAPA 5: RESULTADO DO PETICIONAMENTO
Deferimento ou Indeferimento da petição publicado em DOU

FDA

Histórico

1906 – Pure Food and Drug Act

- Estabelecimento de normas para regular alimentos e normas
- Avaliação da qualidade dos produtos

1938 – Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)

- Definição de padrões de segurança

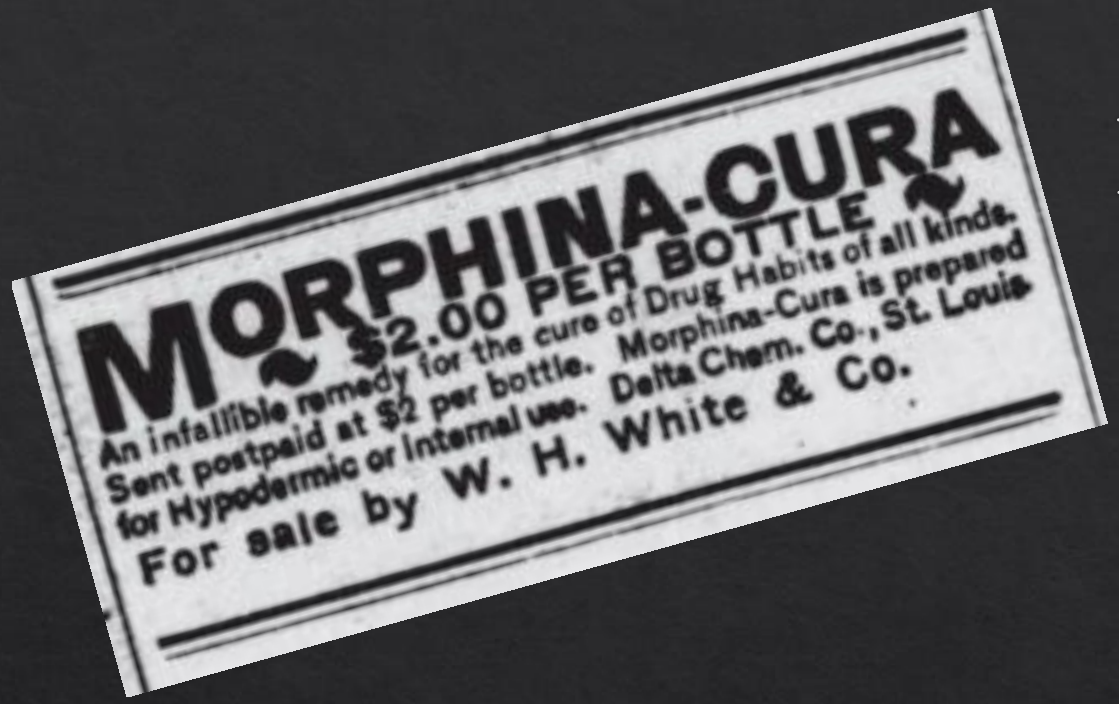
1964 – Kefauever –Harris Amendments to FDA&C Act

- Introduziu parâmetros de efetividade e critérios mais rígidos de segurança

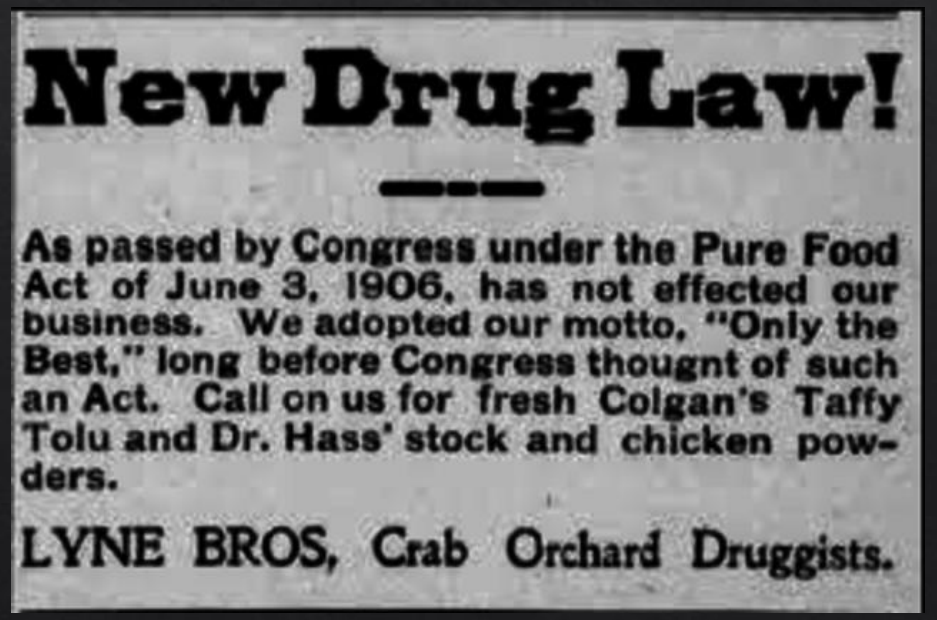
1984 – Hatch-Waxman Act

- Politica de incentivo a produção de genéricos

Pure Food and Drug Act



- Avaliava qualidade dos produtos
- Proibia adulterações
- Fiscalização pós-comercialização
- Não previa falsas indicações terapêuticas



Elixir de Sulfanilamida

- Antibiótico
- Uso pediátrico
- Solvente: Dietilenoglicol
- Morte de 107 pessoas

U. S. Races Death to Save 700 From Elixir

Recovery of Pint Bottles Sold to Patients Goal as Deaths From Poison Reach 36

By Associated Press.

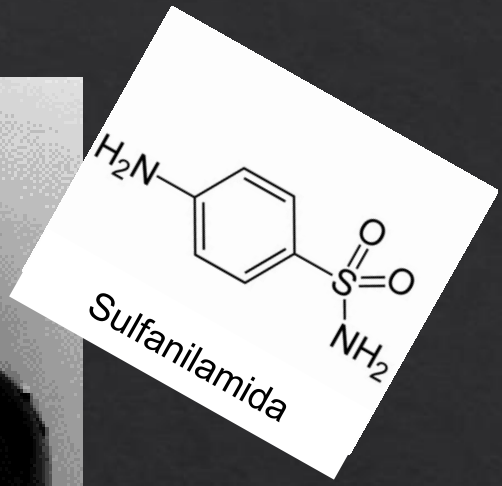
CHICAGO, Ill., October 24.—A nation-wide race with death, its object recovery of more than 700 bottles, mostly pints, of a new liquid medicine, named Elixir of Sulfanilamide, which has already caused 36 verified deaths, was described today at the headquarters here of the American Medical Association.

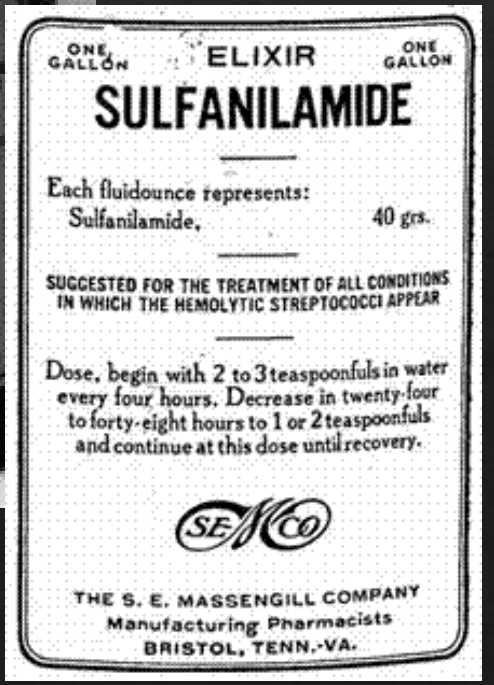
Every agent of the United States Food and Drug Association, said Dr. Morris Fishbein, spokesman of the Medical Association, is scouring the country to recover the bottles. By some time on Monday, said J. G. Clarke of the Food and Drug Administration, it is hoped that all of the "outstanding" shipments will be recovered.

...tion to the fact that large dosages are customary with sulfanilamide preparations.

The medicine stops the kidneys, Medical Association headquarters its efforts were said to be like those of bichloride of mercury. No antidote is known yet. The "Elixir" is made of sulfanilamide and diethylene glycol, a near relative of auto antifreeze fluid. The diethylene glycol is blamed for the actual effect, although not itself classed as a poison.

The principal shipments, said Mr. Clarke, went to the South and Midwest. But in addition consignments have been traced to the Northern Peninsula of Michigan, to a distributing house in New York City and to another in San Francisco. An

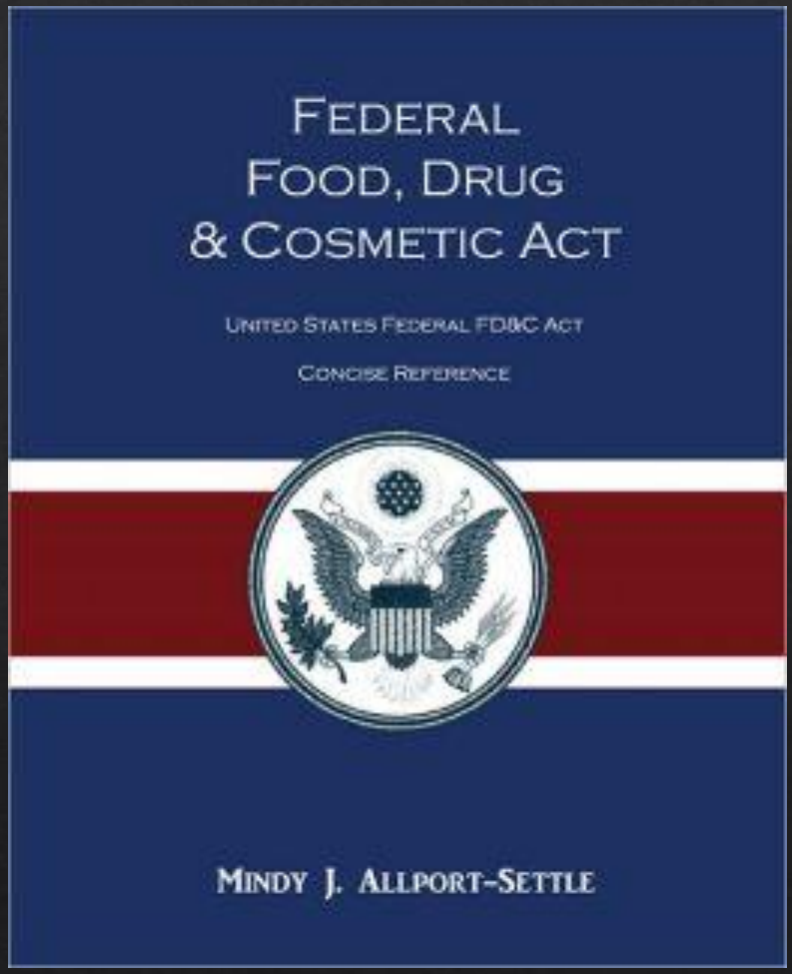




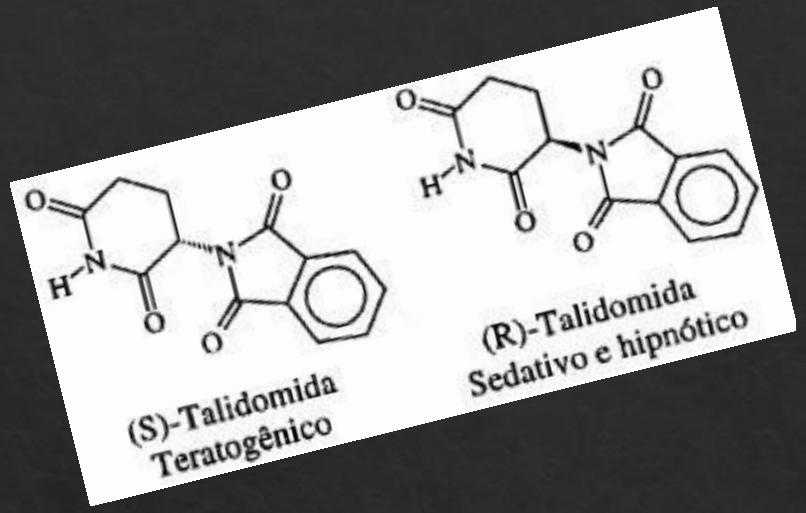
Apesar do FDA, ainda não regular a segurança dos medicamentos naquela época, a agência foi capaz de rastrear e apreender as garrafas de elixir e salvar muitas vidas

Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)

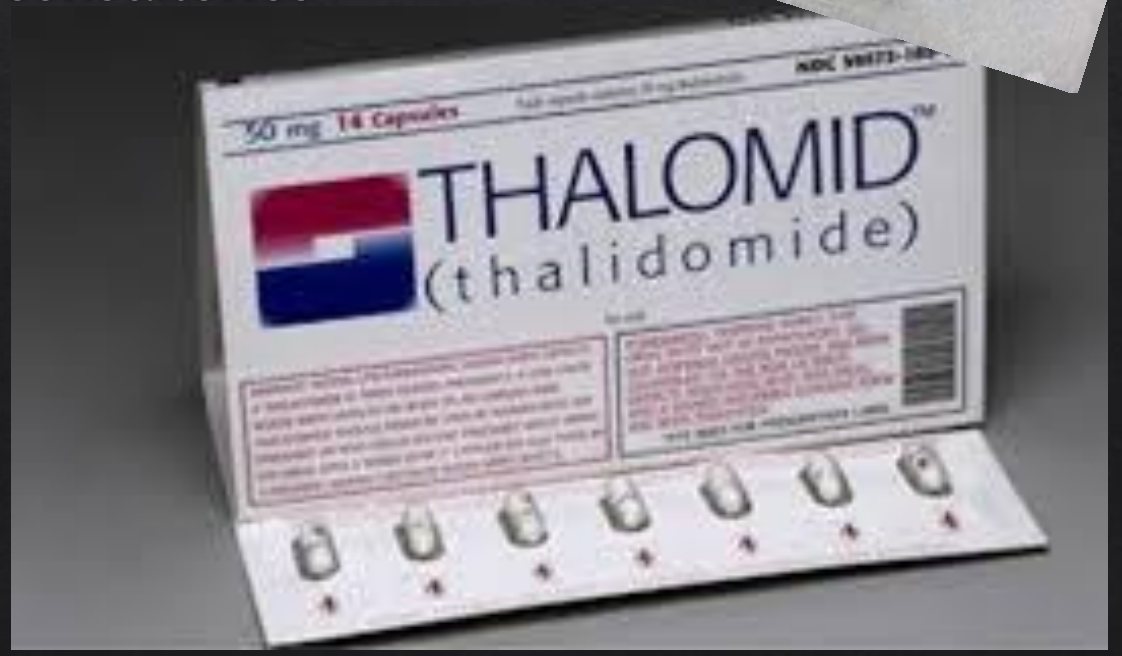
- Limites para substâncias tóxicas
- Registro pré-comercialização
- Fiscalização de rótulos
  - Indicações de uso seguro
  - Proibia falsas indicações terapêuticas



Talidomida



- Enjoos matinais
  - Grávidas
- Malformação fetal
- Nunca foi aprovada para comercialização nos EUA
- Distribuída em consultórios



Kefauver-Harris Drug Amendments

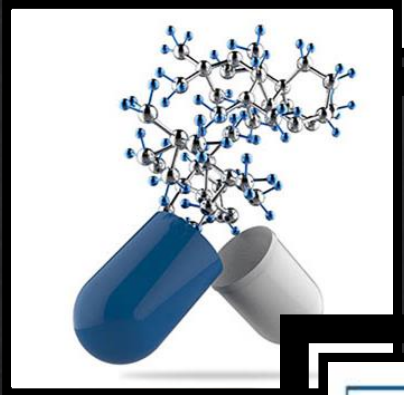
- Avaliação prévia de eficácia
- Estudos Clínicos
- Relatórios de Efeitos Adversos
- Boas Práticas de Fabricação

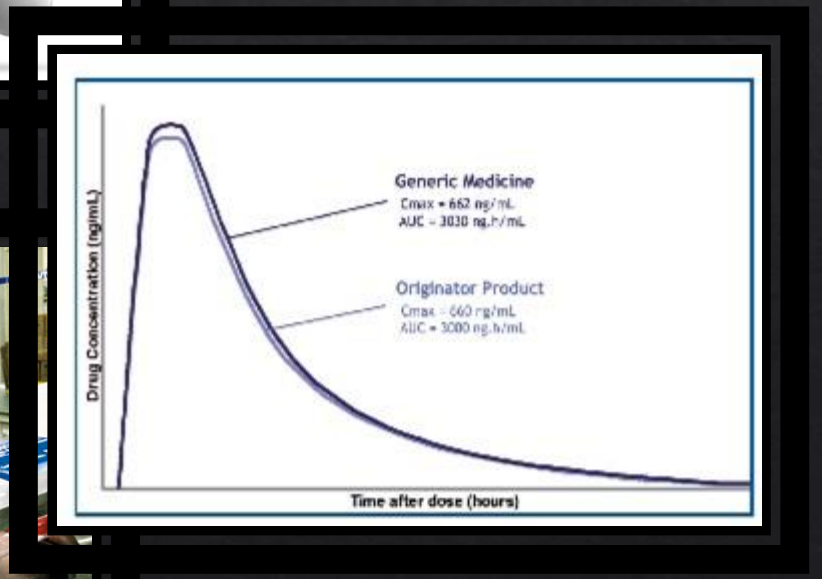
Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Hatch-Waxman Amendments)

- Política de incentivo a genéricos
- *Abbreviated new drug application* (ANDA)
- 180 dias de exclusividade

Quais as condições um genérico deve apresentar para ser aprovado?

- Principios ativos
- Eficácia
- Dose e Forma de administração
- Indicações de uso
- Bioequivalência
- Pureza e qualidade
- Boas práticas de fabricação





Como um genérico é aprovado?

ANDA
(Abbreviated New Drug Application)

- Inspeção da planta
- Análise Químico-Biológica
- Revisão do rótulo
- Bioequivalência

Garantir qualidade e segurança
(Processos de produção, qualidade de matérias primas, impurezas, estabilidade, pureza, composição, forma de administração, dose, etc)

Verificar absorção e biodisponibilidade

ANDA FILING CHECKLIST

ANDA:
APPLICANT:
RELATED APPLICATION(S):

DRUG NAME:
DOSAGE FORM:

LETTER DATE:
RECEIVED DATE:

Type II DMF #:
Therapeutic Code:
Archival Copy:
EDR Email:

BASIS OF SUBMISSION:

NDA/ANDA:
FIRM:
RLD:
On Cards: ☐ Yes ☐ No

APPLICATION PROPERTIES

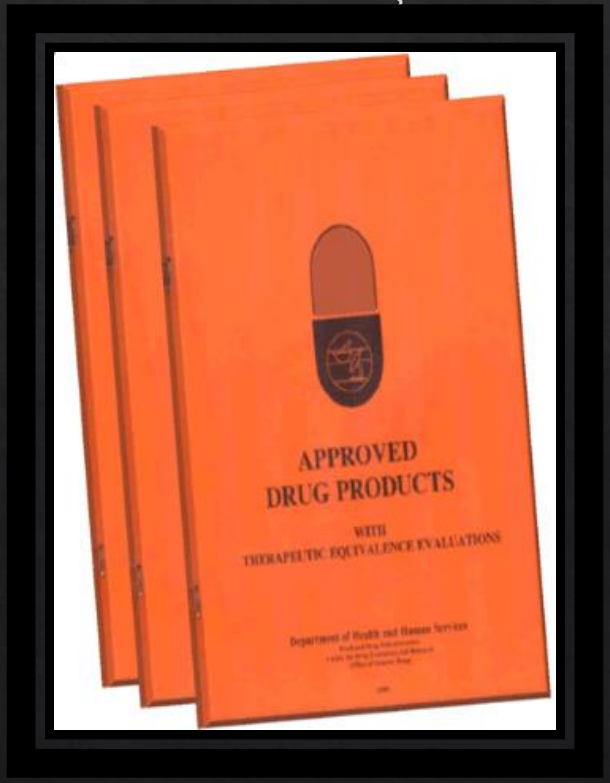
P-IV ☐
EXPEDITED REVIEW REQUEST ☐
MaPP 5240.1 or 5240.3 or GDUFA ☐ Approved ☐ Denied
FIRST GENERIC Received ☐
Market Availability ☐ Rx ☐ OTC
PEPFAR ☐
PET ☐
Product Type ☐ Small Molecule Drug
USP Drug Product (at time of filing review) ☐

**Document Room Note: for New Strength amendments and supplements, if specific reviewer(s) have already been assigned for the original, please assign to those reviewer(s) instead of the default random team(s).

https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM320405.pdf

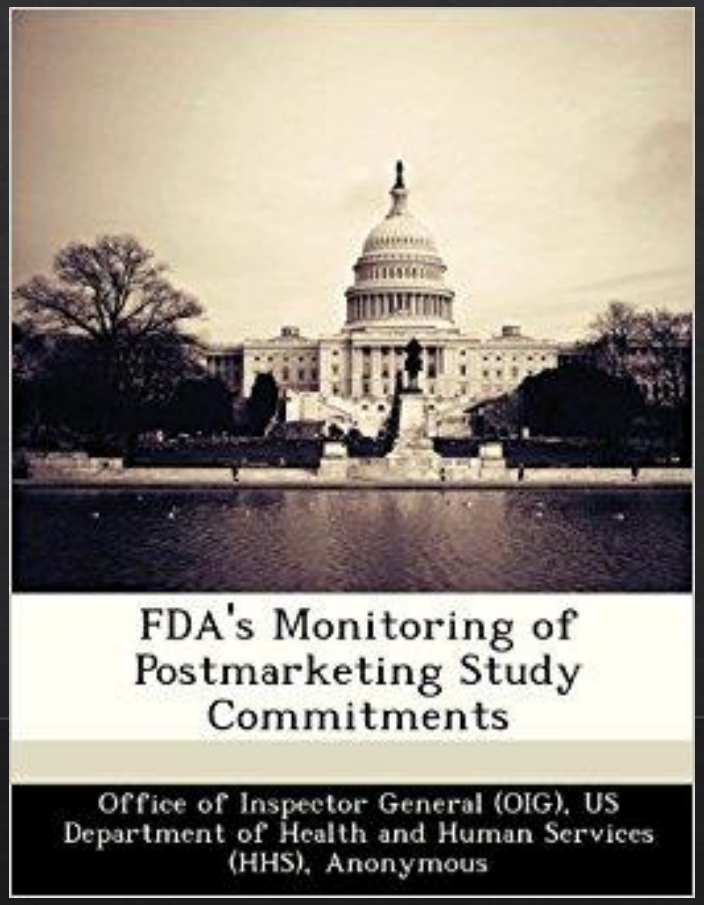
Orange Book

- Lista de todos os medicamentos aprovados pelo FDA
- Avaliação de equivalência terapêutica
- Guia para prescrições
- 37ª edição

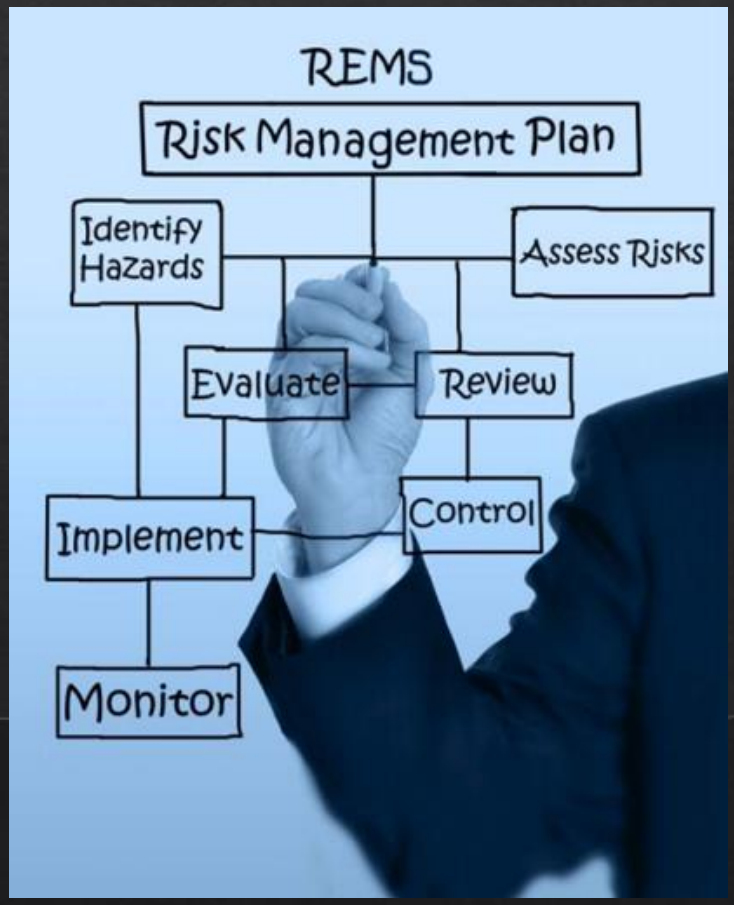


Medidas pós-registro

Postmarket Requirements and Commitments (PMR)



Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)



Health Canada

Histórico

1909- The Proprietary or Patent Medicine Act
1919 - Criação do Departamento de Saúde
1920 - Food and Drugs Act and Regulations
1951 - New Drug Submissions (NDS)
1960’s - Talidomida

The Proprietary or Patent Medicine Act

- Regulamenta fórmulas secretas e substâncias que não estavam na farmacopeia
  - Limites de concentração
  - Fiscalização dos rótulos
- Não permitia o registro de medicamentos
  - Administração somente sob supervisão de um profissional
  - Impedia a utilização livre por leigos

Health Canada

"Órgão responsável por assuntos de promoção da saúde e bem-estar"

- Ministério da Agricultura
- 1919 - Departamento de Saúde
- 1993 - Health Canadá

CANADA

CONSOLIDATION

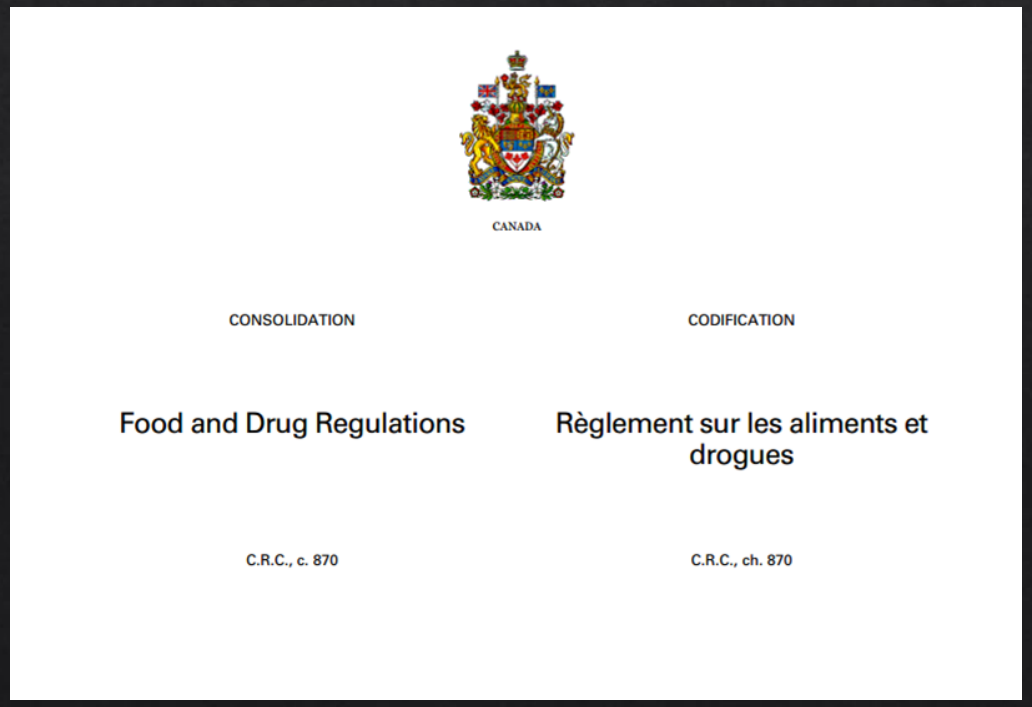
Food and Drugs Act

R.S.C., 1985, c. F-27

CODIFICATION

Loi sur les aliments et drogues

L.R.C. (1985), ch. F-27


CANADA

CONSOLIDATION

Food and Drug Regulations

C.R.C., c. 870

CODIFICATION

Règlement sur les aliments et drogues

C.R.C., ch. 870

Food and Drugs Act and Regulations

"Conjunto de leis que regulamentam a comercialização de medicamentos"

- Prevenir danos a saúde
- Impedir fraudes

1960's

- **Talidomida**
  - Revolução no modo de regular medicamentos

- **Revisão da legislação**
  - Estudos Clínicos
  - Comprovação de eficácia e segurança

Como um genérico é aprovado?

ANDS
(Abbreviated New Drug Submission)

- Inspeção da planta
- Análise Químico-Biológica
- Revisão do rótulo
- Bioequivalência

Garantir qualidade e segurança
(Processos de produção, qualidade de matérias primas, impurezas, estabilidade, pureza, composição, forma de administração, dose, etc)

Verificar absorção e biodisponibilidade

Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité… notre priorité. *Your health and safety… our priority.*

Protected when completed

Sponsor Attestation Checklist for Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs)

Health Canada use only

CR File Number	Control Number	Date/ Time of Receipt

Sponsors should address the points outlined below by answering **"Yes"**, **"No"**, or **"Not Applicable"**, providing a justification where required, and completing the requested information. This Sponsor Attestation Checklist is **not** required for Supplemental Abbreviated New Drug Submissions (SANDSs) or Labelling Only submissions.

Comment boxes have been provided to allow sponsors to add notes to reviewers where relevant. If the product includes more than one Drug Substance, sections S.1-S.7 should be answered for each Drug Substance.

Introduction

Do you wish to receive communications from Health Canada regarding this submission electronically (e.g. via email)?

◯ Yes ◯ No

Proposed Product:	Canadian Reference Product (CRP):
Brand Name:	Brand Name:
Drug Substance(s):	Drug Substance(s):
Company Name:	Company Name:
Dosage Form(s):	Dosage Form(s):
Strength(s):	Strength(s):

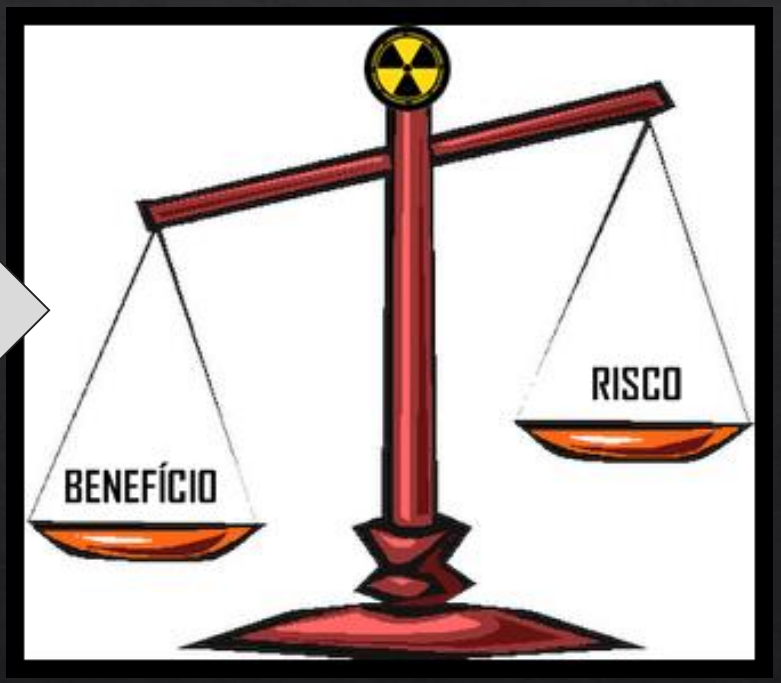
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/form/int_drug_list_form_proc_int_exam-update-eng.pdf

Medidas pós-registro

Health Canada

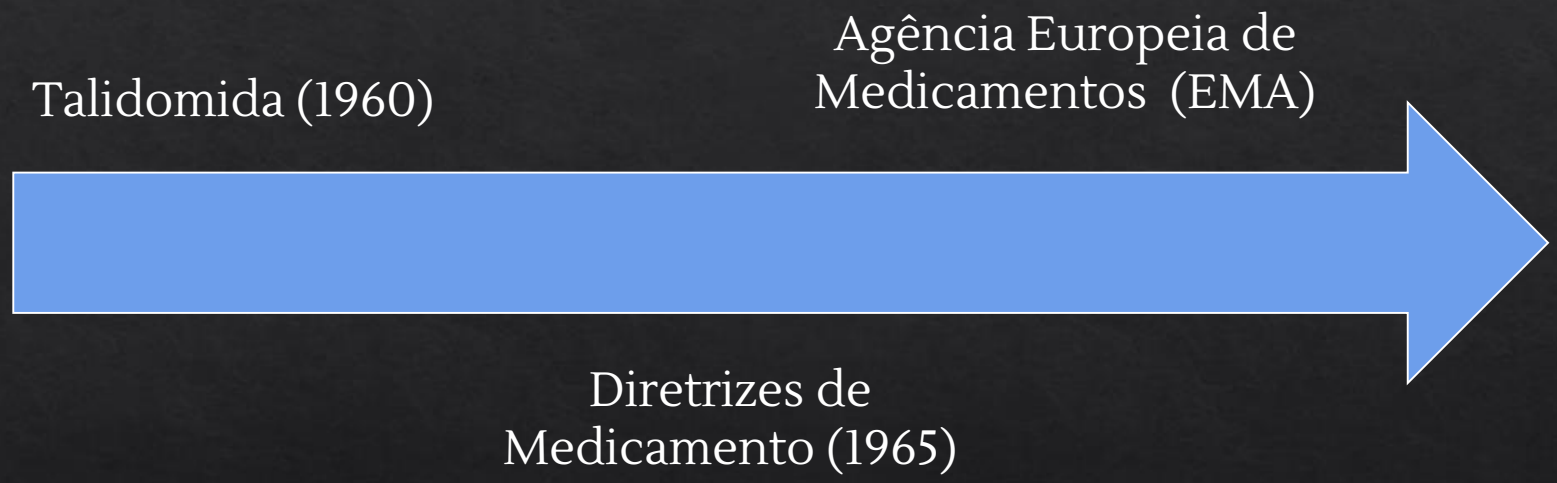
FDA
U.S Food and Drug Administration

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

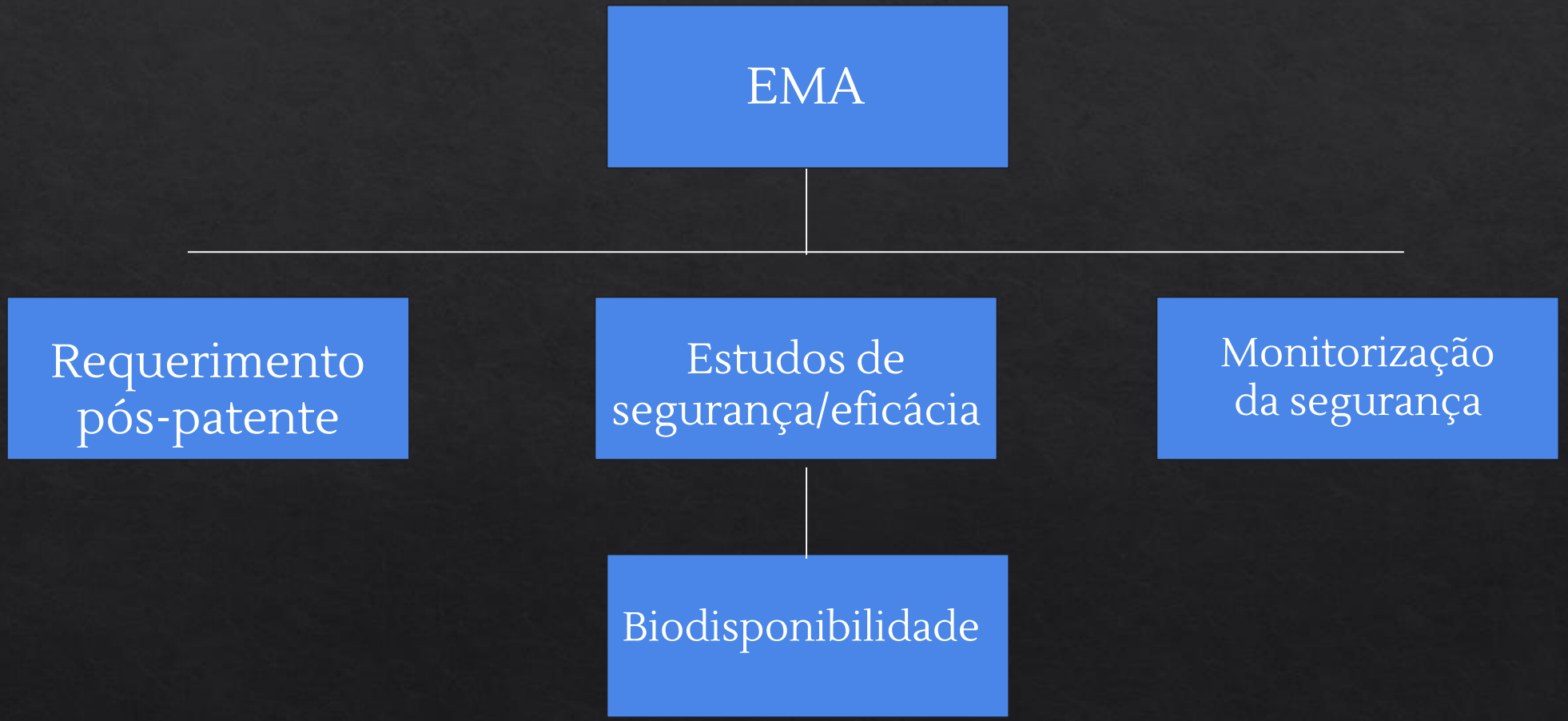


EMA

Histórico


Talidomida (1960)
Agência Europeia de Medicamentos (EMA)
Diretrizes de Medicamento (1965)

Aprovação de medicamentos pela EMA



Procedimento Centralizado

- Analisado pelo Comite para Produtos Medicinais para Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP)
- Rapporteur e Co-rapporteur: Dois representantes de países membros da União Europeia (EU) que irão avaliar o pedido de comercialização e colher dados adicionais para que a CHMP possa decidir a aprovação ou não do medicamento
- Após a autorização o produto pode ser comercializado em todos os países membros da UE

Bibliografia

- MARIA, V. A importância dos medicamentos genéricos. CAD 80 27/09/07
- EMA - DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- DIAS, C.R.C.; LIEBER, N. S. R. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 22(8):1661-1669, ago, 2006
- LEITE, M.A.F.O; CHINCHILLA, I. N. Retropecto dos marcos legais adotados pela anvisa para o registro de medicamentos genéricos e similares.
- Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/portarias/3916_gm.pdf
- Portal ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/institucional
- ARAÚJO, L.O.; et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev Panam Salud Publica 28(6), 2010
- Portal ANVISA. Regulamentação de produtos - Medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-genericos/registro
- Senado federal consultoria legislativa. ESTUDO Nº 376, DE 2003. Disponível em: http://www.senado.gov.br/comissoes/cas/es/ES_Genericos.pdf
- NEVES, E. R. Z. et al. Aspectos legislativos da regulação de medicamentos. Revista de direito sanitário, são paulo. v.7, n. 1-3 (2006)
- YOUNG, A. R. Generic Pharmaceutical Regulation in the United States with Comparison to Europe: Innovation and Competition. Washington University Global Studies Law Review Volume 8 | Issue 1
- ANVISA - Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf

Bibliografia

- CHEUNG, Richard Y.; GOODWIN, Sarah H. An Overview of Canadian and US Approaches to Drug Regulation and Responses to Postmarket Adverse Drug Reactions. Journal of diabetes science and technology, v. 7, n. 2, p. 313-320, 2013.
- FDA's Origin & Functions. Disponível em: https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/default.htm Federal Food, Drug, and Cosmetics Act, 21 U.S.C
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION et al. Guidance for industry: ANDA submissions—content and format of abbreviated new drug applications. June 2015. 2015.
- Orange Book Preface. Disponível em: https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079068.htm
- Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years. Disponível em: https://www.fda.gov/AboutFDAKefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development/WhatWeDo/History/CentennialofFDA/CentennialEditionofFDAConsumer/ucm093787.htm
- Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development. Disponível em: https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm322856.htm
- Significant Dates in U.S. Food and Drug Law History. Disponível em: https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/milestones/ucm128305.htm
- Food and Drug Regulations, CRC, c 870. Disponível em: http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.%2C_c._870/index.html
- TEEVENS, L. P. The Proprietary and Patent Medicine Act and Improper Medicines. Canadian Medical Association journal, v. 20, n. 1, p. 69, 1929.
- Authorisation procedures - The centralised procedure. Disponivel em: https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en
- KOHLER, Manuela. Regulatory pathways in the European Union. In: MAbs. Taylor & Francis, 2011. p. 241-242.