

# Medicamentos genéricos: comparação da regulamentação técnica de registro entre as agências reguladoras do Brasil, EUA, Canadá e União Europeia

Lívia Andrade Freitas Silva n° USP:

Paloma Clementino Nascimento n° USP: 8566382

Thais Narimatsu n° USP: 8566402

# Brasil

## Década de 70

Início do processo de discussão sobre os medicamentos genéricos no País, culminando com a publicação do Decreto 793;

## Década de 90

Aprovação da Lei 9.787, de 10/02/1999. Foram criadas as condições para a implantação de medicamentos genéricos, em consonância com normas adotadas pela Organização Mundial da Saúde, Países da Europa, Estados Unidos e Canadá;

## Ano 2000

Iniciou-se a concessão dos primeiros registros de medicamentos genéricos (03/02/2000). Neste ano, foram concedidos 182 registros de medicamentos genéricos e tomadas ações para implementar a produção desses medicamentos, inclusive com incentivo à importação.

# Brasil

Lei dos genéricos (LEI Nº 9.787, DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999): permitiu a introdução de conceitos nunca antes empregados para o registro de um medicamento no Brasil, como por exemplo a equivalência farmacêutica (comprovada por ensaios *in vitro*) e a bioequivalência (comprovada por ensaios *in vivo*).

# Brasil - Requisitos atuais

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA  
COLEGIADA - RDC No 60, DE 10  
DE OUTUBRO DE 2014



Dispõe sobre os critérios para a concessão, renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares

## Documentação Geral

- Formulários de petição
- Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária
- Modelo de texto de bula
- Layout das embalagens primária e secundária
- Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa

# Brasil - Requisitos atuais

## Documentação Técnica da Qualidade

**sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):** nomenclatura; estrutura; propriedades físico-químicas; síntese; controle de qualidade e estabilidade.

**sobre o desenvolvimento da formulação:** resumo; informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes; documentos com os detalhes de fabricação, caracterização e controles; dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante.

**sobre o produto terminado:** descrição detalhada sobre a fórmula completa; informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções; descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários;

# Brasil - Requisitos atuais

**sobre a produção do produto terminado:** dossiê de produção referente a um lote; nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação; fluxograma com as etapas do processo de fabricação; lista dos equipamentos envolvidos na produção; controle das etapas críticas ; relatório sumário da validação do processo de fabricação

**sobre o controle de qualidade das matérias-primas:** especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes e para o insumo farmacêutico ativo

**sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional:** descrição do material de embalagem; relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem

**sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:** relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados e prazo de validade; resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados,

# Brasil - Requisitos atuais



# Brasil - Requisitos atuais

RDC No 31, DE 29 DE MAIO DE  
2014



Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências.

# Brasil - Requisitos Atuais

- Simplifica o registro, a renovação e o pós-registro de medicamentos clones;
- Implantar o peticionamento exclusivamente eletrônico (redução de papel e da demanda de trabalho);
- Inclui outras categorias de medicamentos: específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos, além dos genéricos, similares;
- Vincula o registro do medicamento clone ao registro do medicamento matriz, não podendo ocorrer divergências entre eles, exceto quanto à rotulagem, nome de medicamento e aos dizeres legais em bula;

# Brasil - Requisitos atuais

Medicamento clone: medicamento novos ou não, que têm comprovadamente a mesma matriz (princípios ativos, concentração, via de administração, posologia e indicação terapêutica) de um medicamento já registrado e comercializado. São medicamentos que possuem a mesma linha de produção, mesmo fabricante, mesmos relatórios técnico e clínico, mesma composição de outro medicamento já registrado pelo rito ordinário na Anvisa, denominado matriz, podendo ter detentores de registro distintos. Diferem do medicamento matriz apenas no nome do medicamento, rotulagem e dizeres legais da bula.

Processo matriz: processo no qual constam todas as informações necessárias à solicitação de registro de um medicamento - relatório técnico e clínico – e que será vinculado a um ou mais processos clones. Para que o processo seja eleito como matriz de um processo clone, ele deve estar adequado, segundo os critérios estabelecidos na RDC nº 31/2014.

<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/procedimento-simplificado-clones/informacoes-gerais>

<http://www.sinfar-rj.org.br/index.php/ministerio-da-saude-divulga-medidas-de-regulacao-do-mercado-farmaceutico>

# EUA

## Histórico

1906 - Surgimento da Federal  
Foods and Drugs Act

1928 - Início da preocupação  
da substituição

1938 - Criação da Federal  
Food, Drug and Cosmetic Act  
(FDCA)

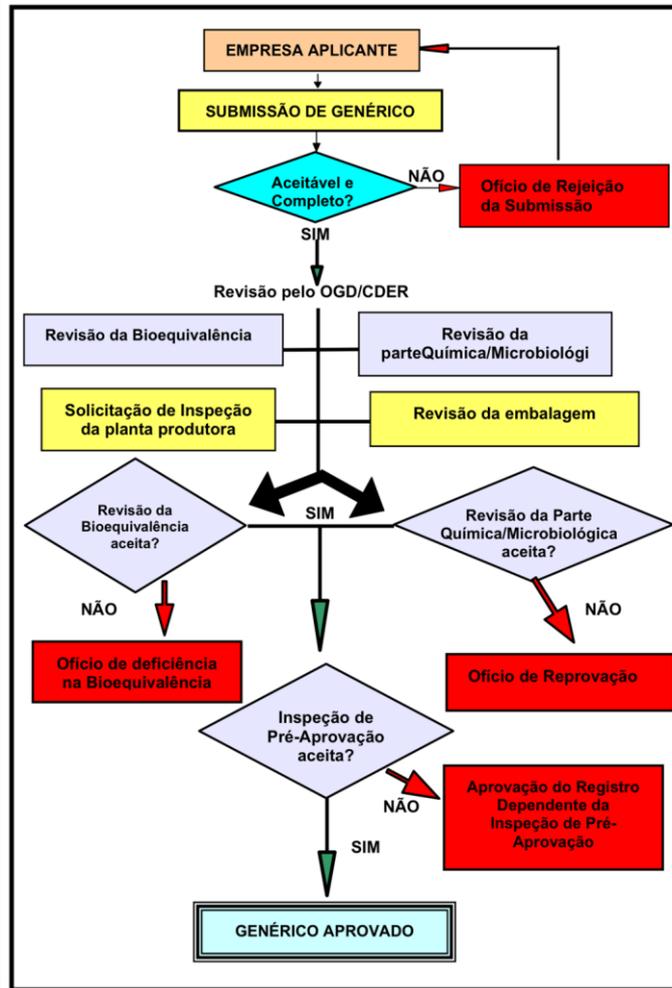
1951 - Resoluções contra  
substituições

1962 - Emenda de Kefauver-  
Harris

1984 - Lei de Restauração de Preços  
de Drogas e Lei de Restauração de  
Prazos de Patente

# Contexto atual

- Abbreviated New Drug Application (ANDA): não precisam de testes pré-clínicos e clínicos, apenas de bioequivalência.
  - Não tem prazo definido.
- Renovação: mesmos testes de bioequivalência.



# Canadá

## Histórico

Health Canada

1969 - Legislação de Registro Compulsório de Medicamentos

Década de 70: início do uso da bioequivalência para aprovação.

# Contexto atual

Estudo de bioequivalência deve ser feito em centros reconhecidos e devem ser autorizados antes de iniciados.

*Screen* - 45 dias

Revisão - 180 dias

Notice of Compliance – NOC

Notice of Deficiency – NOD

Notice of Non-Compliance - NON

# União Europeia - Histórico

Talidomida

Reino Unido - 1963

Comitê sobre Segurança de Drogas (Committee on the Safety of Drugs - CSD)

World Medical Association

Declaração de Helsinki em que foram fixados os padrões para conduzir a pesquisa clínica

CEE - 1983

EMA - 1993

# União Europeia - Histórico

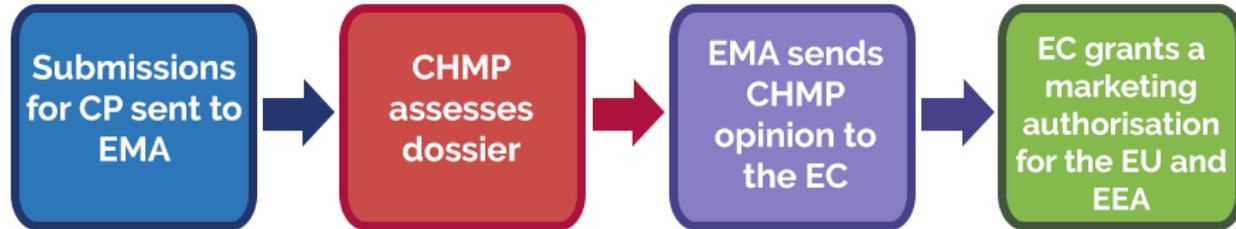
## EMA (European Medicines Agency)

Responsável pela avaliação científica dos medicamentos desenvolvidos pelas empresas farmacêuticas para utilização na **União Europeia** e pelos pedidos de autorização europeia de comercialização de medicamentos para uso humano e veterinário (procedimento centralizado).

# União Europeia - Hoje

Agencies responsible	Procedure type	Summary
EMA	Centralized procedure	It is for single application, single evaluation and authorization allowing direct access to the single market of the member countries.
Reference member state (RMS)	Decentralized procedure (DCP)	Application is submitted to all member states where intended and choose one of them as reference member state. The assessment report is prepared by RMS including the concerned member states and based on both comments MA is granted.
Reference member state (RMS)	Mutual recognition procedure (MRP)	It is followed where an applicant having MA in one member state, wishes to obtain the same in other member states. It is based on mutual recognition of concerned member states, granted by the reference member states.
Member states	National authorization	MA is granted by Member states and hence an application must be submitted to the particular member state.

# EU central medicine authorisation procedure



# Marketing Authorization Application (MAA)

Deve incluir: **composição** qualitativa e quantitativa na(s) substância(s) ativa(s), a sua forma farmacêutica e o seu perfil de **segurança/eficácia** da(s) substância(s) ativa(s)

Um resumo das **impurezas** presentes nos lotes da(s) substância(s) ativa(s) (e, se for caso disso, os produtos de decomposição resultantes durante a armazenagem) propostos para utilização no produto a comercializar;

Uma avaliação dos estudos de **bioequivalência** ou uma justificativa porque os estudos não foram realizados em relação à orientação sobre a investigação da bioequivalência;

Uma atualização da **literatura** publicada relevante para a substância.

Quando são utilizados diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados da substância activa do medicamento de referência, as informações suplementares que comprovem que o seu perfil de segurança e / ou eficácia não é diferente do da referência Medicamento deve ser apresentado

# Referências

SAAD, M. Políticas regulatórias Brasil X Canadá X EUA X Portugal (CEE). Estudo comparativo dos diferentes níveis de exigência para o registro de medicamentos genéricos. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2008.

FARMACÊUTICAS. Agências regulatórias mundiais e registro de medicamentos. Disponível em: <http://www.farmaceuticas.com.br/agencias-regulatorias-mundiais-e-registro-de-medicamentos/>. Acessado: abril/2017.

EMA. European Medicines Agency: Generic Medicines. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580514d5c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580514d5c). Acessado: Abril/2017.

EUA. FDA: Food and Drug Administration. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm120955.htm> Acessado em: Abril/2017

KASHYAP, U. N. et al. Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe. J. Pharm. Sci. & Res. Vol.5(6), 2013, 131 - 136.

HANDOO, S., et al. A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally. Int J Pharm Investig. 2012 Jul-Sep; 2(3): 99-105.

WHO. Drug Regulation: History, Present and Future. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, revised 2nd edition. Edited by C.J. van Boxtel, B. Santoso and I.R. Edwards. IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008.

ANVISA. Medicamentos genéricos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/genericos>. Acessado: abril/2017