

ASPECTOS REGULATÓRIOS RELACIONADOS À BIOFARMACOTÉCNICA

Política de Medicamentos no Brasil *Histórico da Legislação Brasileira de Medicamentos Genéricos e Similares*

Profa. Associada Sílvia Storpirtis



- Professora Associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas
- Membro do Grupo de Especialistas que elaborou a Regulamentação Técnica para Medicamentos Genéricos da ANVISA em 1999 e Consultora Técnica da ANVISA - 1999/2006
- Membro do Grupo de Trabalho de Bioequivalência da Rede PARF (OPS) (2000/2006)

A VIGILÂNCIA SANITÁRIA E A POLÍTICA DE SAÚDE NO BRASIL

- Após a II Guerra Mundial – Implementação de Indústrias Farmacêuticas (IF) no Brasil

- Decreto 20.397/46
*Regulou as atividades da IF
e a Propriedade Industrial*



- 1967 – Reforma Administrativa Federal – MS
*Assume a Formulação e Coordenação da
Política Nacional de Saúde*

EVOLUÇÃO DA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

- 1971 – Criação da Central de Medicamentos (CEME) – Órgão da Presidência da República

*Regular a Capacidade Produtiva Oficial e
Aquisição de Medicamentos*



*Aprimoramento da Assistência
Farmacêutica no Brasil*

Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME)

EVOLUÇÃO DA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

- 1973 – Lei 5.991 (em vigor) – Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos, etc.
- 1976 – Lei 6.360 (em vigor) – Lei da Vigilância Sanitária – Normas para esses Produtos
- Decreto 79.056/76 – SNVS
DINAL, DIMED, DISAD, DICOP e DIPAF
- 1988 – Constituição Federal
Criação do SUS



EVOLUÇÃO DA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

- Lei 8.080/90 – Organização do SUS
- Lei 8.142/90 – Participação da Comunidade no SUS: Conferências e Conselhos de Saúde
- Projeto INOVAR (início dos anos 1990)
Retrocesso: Registro de Medicamentos Simplificado e Documental
- 1991 - Criação do Mercado Comum do Cone Sul (MERCOSUL): Harmonização
Guia de BP de Fabricação
- Programa de Inspeção (PNIFF) - 1995



EVOLUÇÃO DA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

- 1991 – Projeto de Lei 2.022: Identificação do Medicamento pelo Nome Genérico
- 1993 – Decreto 793: Denominação Comum Brasileira (DCB) - Nome Genérico nas Embalagens - Letra 3X maior que o Nome Comercial
- 1997 / 1998: Falsificações de Medicamentos
Casos Microvlar® e Androcur®



EVOLUÇÃO DA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

- 1998 – Portaria 3.916 do MS – Política Nacional de Medicamentos – Esferas Municipal, Estadual e Federal
- Adoção da RENAME
- Promoção à Produção dos Medicamentos (Inclusive Genéricos)
- Reorientação da Assistência Farmacêutica
- Promoção do Uso Racional de Medicamentos
- Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- Garantia da Segurança, Eficácia e Qualidade dos Medicamentos



EVOLUÇÃO DA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

- 1999 - Lei 9.782: Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)



Critério: Risco Sanitário



Dr. Gonzalo Vecina Neto

Regulamentação Técnica para Medicamentos Inovadores (Referências), Genéricos e Similares (1999 – 2003)

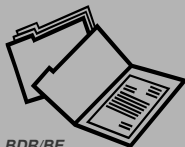
ANVISA - CRIAÇÃO DE GRUPO DE ESPECIALISTAS PARA ELABORAR A REGULAMENTAÇÃO TÉCNICA PARA GENÉRICOS

- **BASE TÉCNICA-CIENTÍFICA:**
Normas da FDA-USA; HEALTH CANADA; EMA
- **Princípios:** Bioequivalência, Equivalência Terapêutica e Intercambialidade
- **Primeira Normativa:** Resolução 391/99*
*Participação de Consultor Indicado pela OPS/OMS

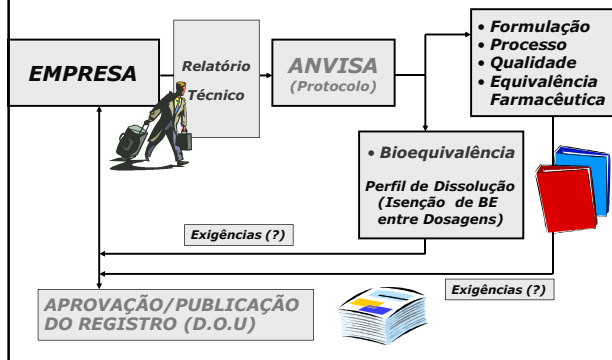


GUIAS ESPECÍFICOS (REs) RELACIONADOS À RDC 391/99

- PÓS-REGISTRO
- ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO BDR/BE
- ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO BDR/BE
- PROVAS BDR/BE
- ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO BDR/BE
- PLANEJAMENTO DA ETAPA ESTATÍSTICA BDR/BE
- VALIDAÇÃO MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS
- NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO
- EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO
- ESTUDOS DE CORRELAÇÃO IN VIVO-IN VITRO
- ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS



PROCESSO DE AVALIAÇÃO E REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS NA ANVISA - MS



IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL



Evolução da Regulamentação Técnica sobre Medicamentos Genéricos*

*BUENO, MM ; STORPIRTIS, S - Aspectos Regulatórios e Perspectivas para o Registro e o Pós-Registro de Medicamentos Genéricos e Similares no Brasil. IN: STORPIRTIS et al. – Biofarmacotécnica. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2009.

PROBLEMAS INICIAIS

- *Formação e Capacitação de Pessoal para Avaliação dos Dossiês de Bioequivalência*
- *Número reduzido de Centros de Bioequivalência para realização dos estudos*
- *Interpretação da Norma Técnica*

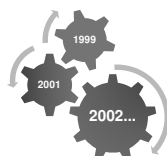




INICIATIVAS

- *Investimentos - Pessoal (ANVISA)*
- *Incentivos para Criação de Centros Públicos de Bioequivalência*
- *Seminários dirigidos ao Setor Industrial com a colaboração da Academia*

EXPERIÊNCIA COM A AVALIAÇÃO DOS DOSSIÊS DE BIOEQUIVALÊNCIA NA ANVISA

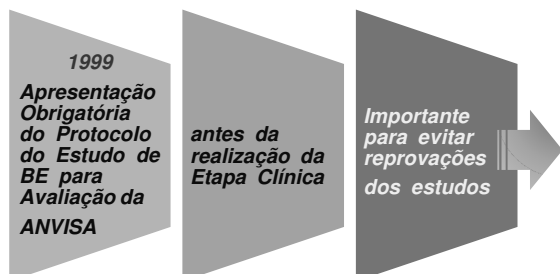


Processo Contínuo de Revisão da Norma Técnica

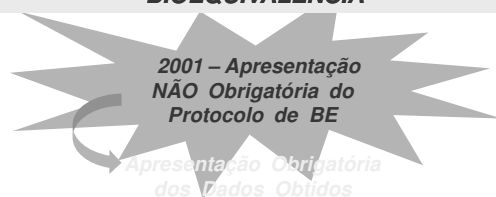
MARQUES, M. ; BUENO, M.M. ; STORPIRTIS, S. *Brazil - Bioequivalence Regulations. Generic Drug Product Development: International Regulatory Requirements for Bioequivalence.* New York: Informa Healthcare, p. 46-66, 2010.

ARAÚJO, LU ; ALBUQUERQUE, KT ; KATO, KC ; SILVEIRA, GS ; MACIEL, NR ; SPÓSITO, PA ; BARCELLOS, NMS ; SOUZA, J ; BUENO, M. ; STORPIRTIS, S. *Medicamentos Genéricos no Brasil: Panorama Histórico e Legislação.* Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health, v. 28, p. 480-492, 2010.

SISTEMÁTICA INICIAL DE AVALIAÇÃO DOS DOSSIÊS DE BIOEQUIVALÊNCIA



ALTERAÇÃO DA SISTEMÁTICA DE AVALIAÇÃO DOS DOSSIÊS DE BIOEQUIVALÊNCIA



- Revisão de 20% dos Cromatogramas e do Cálculo das Concentrações Plasmáticas
- Recálculo dos Dados Farmacocinéticos e Reanálise Estatística

IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

PROBLEMAS NA ETAPA CLÍNICA

2002 - Guia para Desenhos Aplicáveis a Estudos de Bioequivalência

- ✓ Orientação sobre os Desenhos Mais Adequados segundo o Objetivo do Estudo
- ✓ Exemplo: Ciclosporina (NTI)
 - Voluntários Sadios ou Pacientes ?
 - Tamanho (N) da Amostra ?
 - Em Jejum ou com Alimento ?

IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

Problema

Necessidade de realizar Estudos de Bioequivalência com Alimento

Quando?
Como?

2004 - Lista 1

Forma da Administração
(página web)



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da Saúde



Lista 1 - Forma de Administração

Resolução - RE nº 397, de 12 de novembro de 2004
atualizada em 21/2/2005

FÁRMACO	Forma de Administração para estudos de BD/BE
Ácido mefenâmico	Jejum
Ácido valproico	Jejum
Alendronato	Jejum
Alopurinol	Jejum
Amiodarona	Alimentação e Jejum
Amoxicilina+clavulanato	Jejum
Atenolol	Jejum
Axetil cefuroxima comp	Jejum
Axetil cefuroxima susp	Alimentação
Azatioprina	Jejum
Bicalutamida	Jejum
Bisoprolol	Jejum
Bromoprida	Jejum
Captopril	Jejum
Carbamazepina	Jejum
Carbidopa/levodopa	Jejum
Carvedilol	Jejum
Cefaclor	Jejum

www.anvisa.gov.br

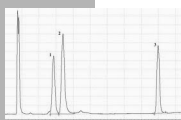
PRINCIPAIS PROBLEMAS RELACIONADOS AOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA AVALIADOS (2000 - 2004)

Etapas Analítica e Estatística	23%
Etapas Analíticas	19%
Etapas Estatísticas	18%
Etapas Clínica, Analítica e Estatística	14%
Perfis de Dissolução	9%
Medicamentos de Referência	8%
Habilitação do Centro de BE	6%
Outros	3%

PROBLEMAS OBSERVADOS NOS DADOS APRESENTADOS - ETAPA ANALÍTICA



- **Dados de Estabilidade**
- **Cromatogramas**
- **Padrão Interno**
- **Curvas de Calibração**
- **Controles de Qualidade**



IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

Problema: Dúvidas sobre a Relevância da Quantificação de Metabólitos

- ✓ Qual é a importância do metabólito ?
- ✓ Há padrão disponível do metabólito ?
- ✓ Metabólito ou Inalterado ?
- ✓ Qual representa melhor as alterações na formulação ?



IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

2004 - Seminário Internacional sobre Metabólitos em Estudos de Bioequivalência com especialistas de Argentina, Chile, Estados Unidos e Portugal

Participação de Representantes de Indústrias Farmacêuticas e Centros de Bioequivalência



Solução : Quantificação da Molécula Não Biotransformada - Algumas Exceções

IMPLEMENTAÇÃO DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

Problema: Realização de Estudos de Bioequivalência para Medicamentos com Hormônios

"Seminário Internacional - Genéricos de Contraceptivos Orais e Hormônios"

Organização: Pró-Genéricos (2005)

Participação: ANVISA, Centros de BE, Setor Industrial, Academia

Convidados: Especialistas dos EUA, Canadá e Europa

Alterações na Norma Técnica em 2006

ESFORÇOS DE HARMONIZAÇÃO NAS AMÉRICAS

REDE PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA
REDE PARF (PAHO/WHO)

GRUPO DE TRABALHO DE BIOEQUIVALÊNCIA



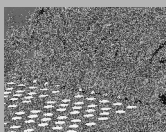
- Oportunidade para Intercâmbio de Experiências
- Importante para o Processo de Implementação dos Estudos de Bioequivalência no Brasil

IMPACTO - MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL - MERCADO FARMACÊUTICO

1999 - 2009: Indústria de Genéricos investiu cerca de US\$ 170 milhões - Construção e Modernização das Fábricas (Nacionais predominavam)

Multinacionais detêm 40% do Mercado de Genéricos no Brasil - Folha de São Paulo – 29/08/2011

- Crescimento Econômico
- Política Governamental para Ampliar Acesso a Medicamentos
- Vencimento de Patentes



Hoje, os Genéricos representam 21% das vendas (em unidades) de Medicamentos no País (F.S.Paulo – 24/08/11)

IMPACTO - MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL - PRESCRITOR/CONSUMIDOR

- Estudo da ProTeste (Associação Brasileira de Defesa do Consumidor) - 86% dos brasileiros já tiveram um Medicamento de Marca substituído por Genérico por sugestão do Farmacêutico (F. S. Paulo – 24/08/11)
- 42% dos Médicos não tem o Hábito de prescrever Genérico
- 92% dos Médicos prescreveram Genéricos nos últimos 12 meses para Reduzir o Custo do Tratamento ou a Pedido do Paciente
- População - 83% das Pessoas - Genéricos são tão Eficazes quanto os Medicamentos de Referência; 80% delas - apresentam a mesma Segurança.



IMPACTO - MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL - FARMACÊUTICO

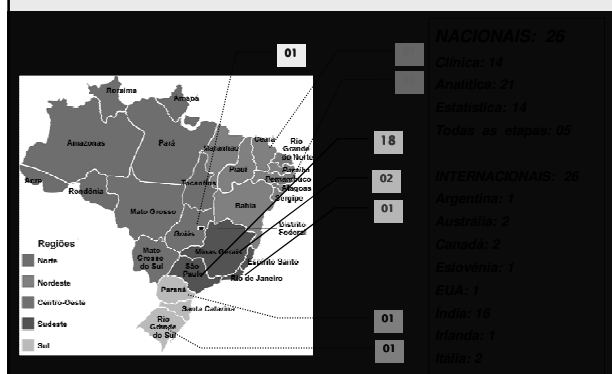
✓ Novas Oportunidades Profissionais:

- Indústria Farmacêutica:
Desenvolvimento Farmacotécnico
Controle e Garantia de Qualidade
Assuntos Regulatórios

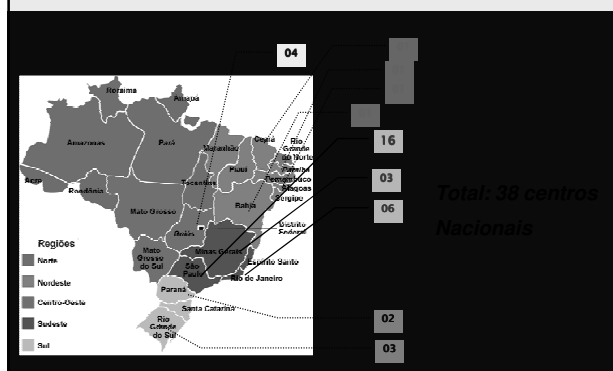


- ✓ Centros de Equivalência Farmacêutica
- ✓ Centros de Bioequivalência
- ✓ ANVISA

Brasil - Centros de Bioequivalência (Maio 2010)



Brasil - Centros de Equivalência Farmacêutica (Maio 2010)



IMPACTO - ADEQUAÇÃO DE MEDICAMENTOS SIMILARES

1ª Etapa - Até Dezembro de 2004

21 fármacos Alto Risco Bioequivalência



2ª Etapa - ANTIBIÓTICOS, ANTIRETROVIRAIS e ONCOLÓGICOS

Equivalência Farmacêutica + Bioequivalência Para Renovação de Registro



3ª Etapa - Outras Classes Terapêuticas (Baixo Risco)

Equivalência Farmacêutica Bioequivalência
1ª Renovação de Registro 2ª Renovação de Registro

IMPACTO - MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL - ENSINO/PESQUISA

✓ Alterações na Graduação e Pós-Graduação em Farmácia

✓ Novas disciplinas com Temas sobre:

- Biofarmácia e Farmacocinética
- Medicamentos Genéricos e Bioequivalência
- Estudos de Permeabilidade de Fármacos
- Sistema de Classificação Biofarmacêutica
- Bioisensões



DESAFIOS DA POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

- Alterações Pós-Registro
- Adequação - Medicamentos Similares (2014) e Migração para a Categoria de Genéricos (???)
- Bioisenções
- Alterações da Regulamentação do Setor Magistral
- Certificação de Matérias-Primas
- Política Industrial com Foco na Inovação Tecnológica na Área de Medicamentos
- Biossimilares



STORPIRTIS, S. ; BUENO, M.M. - A Vigilância Sanitária e a Política de Medicamentos no Brasil: Medicamentos Genéricos, Similares e Novos. In: STORPIRTIS, S, et al. - Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2008.

WORKSHOP "PERSPECTIVAS PARA O FORTALECIMENTO DOS MERCADOS DE MEDICAMENTOS SIMILARES E GENÉRICOS EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO". Brasília: OMS/OPAS/ANVISA, 2003. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/folder_port.pdf

STORPIRTIS, S - Ética en la calidad de los medicamentos y su relación con parámetros de biodisponibilidad, seguridad y eficacia. IN: NOVAES, MRG; LOLAS, F; QUEZADA, A - ÉTICA Y FARMACIA. Una Perspectiva Latinoamericana. Monografías de ACTA BIOETHICA nº 2 - 2009. CIEB - Universidad de Chile - Programa de Bioética - OPS/OMS.

VIEIRA, N.R.; CAMPOS, D.R. - Manual de Bioequivalência. Série Pesquisa Clínica. São Paulo: Dendrix, 2011. 208p.
