

Referência		
Assunto	Definição de Lote de Referência de acordo com a RDC 73/2016	
Expediente	448392/36-5	Data: 01/11/2016

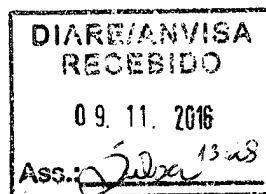
1. Esta nota técnica tem como objetivos:
 - a. Esclarecer como realizar o enquadramento de mudanças de tamanho de lote e de mudanças de composição conforme RDC 73/2016;
 - b. Orientar quanto à forma de peticionar mudança de tamanho de lote na vigência da RDC 73/2016 e em casos de lote referência desconhecido.

Enquadramento de mudanças de composição de acordo com a RDC 73/2016

2. Conforme Anexo III da RDC 73/2016, “O cálculo para definição do nível da alteração de excipiente deverá ser baseado na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso”.

A condição proposta na RDC 73/2016 é semelhante àquela já descrita na RDC 48/2009, que em seu Anexo II, nos sub-itens a dos itens 2 e 3 traz que “Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável”. Portanto, a única diferença foi a inclusão da equivalência farmacêutica, considerando que alguns produtos (como genéricos de soluções injetáveis intravenosas) não possuem estudos de bioequivalência ou estudos clínicos. Assim, a Anvisa entende que, para mudanças de excipiente, não houve grande alteração na RDC 73/2016 em relação à RDC 48/2009.

3. A fórmula do produto está presente no processo do registro, já que este é um requisito previsto na Lei n.º 6.360/1976. Portanto, mesmo para produtos antigos, sempre será possível resgatar a fórmula registrada ou aquela que passou por estudo clínico, estudo de equivalência farmacêutica ou de bioequivalência para o correto enquadramento da mudança de formulação.



Enquadramento de mudanças de tamanho de lote de acordo com a RDC 73/2016

4. As mudanças de tamanho de lote nos termos da RDC 73/2016 podem ser classificadas como menores (6.f.), maiores (6.g.) ou de assunto específico conforme definido no Art. 41. Para fins desta Nota Técnica, serão abordadas apenas as mudanças menores e maiores de tamanho de lote (6.f. e 6.g.).

5. É essencial para enquadramento de mudanças de tamanho de lote que se conheça o lote referência. Este lote referência está definido nas condições de mudança 6.f. como sendo “o último lote utilizado para a comprovação de segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso”. A definição de lote referência descrita na RDC 73/2016 considera que a necessidade de enquadramento dessas mudanças conforme uma condição fixa, ao invés da condição aprovada, tem como objetivo evitar que alterações sequenciais no produto sejam consideradas menores, quando o efeito aditivo delas pode ter grande impacto na qualidade do produto.

6. A definição de lote referência está alinhada com o procedimento de outras agências reguladoras quanto ao tamanho de lote:

- i. O guia de pós-registro da EMA (agência europeia), classifica as alterações de tamanho de lote do produto (mudanças B.II.b.4, página 37 do guia) de acordo com o “*currently approved batch size*”, entretanto na condição para o enquadramento da mudança de lote como menor, é colocado que o tamanho de lote “*currently approved*” não pode ter sido aprovado conforme uma mudança menor (IA). Assim, entende-se que o guia europeu também considera necessário que aumentos de tamanho de lote sejam enquadrados frente a um tamanho fixo, e não quanto ao tamanho já aprovado, sem considerar qualquer data de corte. Quanto a mudanças de excipientes, o guia europeu classifica como menores as mudanças que não tenham impacto na qualidade do produto;
- ii. O guia do FDA (agência norte-americana) considera, mesmo para formas farmacêuticas de liberação imediata, que mudanças de tamanho de lote só são menores (“*level 1*”) quando “*up to and including a factor of 10 times the size of the pilot/biobatch*” (página 17 do guia). As demais mudanças são

consideradas moderadas (“*level 2*”). Quanto aos excipientes, o guia do FDA traz tabela equivalente à prevista na RDC 73/2016 e ainda a seguinte frase: “*Allowable changes in the composition should be based on the approved target composition and not on the composition based on previous Level 1 or Level 2 changes*”. Assim, o guia do FDA considera o lote originalmente aprovado para enquadramento das mudanças de excipiente e tamanho de lote, sem qualquer data de corte.

- iii. O guia do Health Canada (agência canadense) coloca entre as condições para aumento de tamanho de lote de produtos de liberação imediata (implementação imediata): “*The change in batch size is in comparison to the pivotal clinical/biobatch or to the approved and validated commercial scale batches*”. No tópico 3.5.2 *Comparative In vitro Studies* temos esclarecimentos do que seria o “*approved and validated comercial scale batches*”: “*...Where an in vitro comparison is recommended to support a Post-NOC Change, the comparison should be made to the product manufactured according to the same formulation and manufacturing process used in the pivotal clinical and/or comparative bioavailability studies approved for the original drug submission (e.g., including batch formula, manufacturing process). This is referred to as the "approved product" in the appendices. Alternative approaches to this recommendation may be acceptable, if scientifically justified. For example, a comparison to a sponsor's marketed product (rather than the product used in the pivotal clinical and/or comparative bioavailability studies) could be justified if a significant body of information has been established for the marketed drug product. For the purposes of this document, a significant body of information for the marketed drug product is likely to exist after a reasonable number of batches of the drugproduct will be marketed during the specified period of time (e.g., a minimum of 10 batches)*. Ou seja, aceita abordagem alternativa desde que cientificamente justificada. A comparação para fins de enquadramento da mudança com o produto comercializado, ao invés do lote clínico ou do biolote, pode ser aceita desde que a empresa possua uma quantidade significativa de dados desse produto, ou seja, dados de no mínimo 10 lotes.

7. Assim, a Anvisa reconhece que para produtos registrados há muitos anos, que não sofreram alterações pós-registro recentes, não submeteram no momento do registro os dados que permitissem rastrear o lote referência (ordens de produção, por exemplo), considerando que essa documentação não era exigida pelas normativas vigentes no momento do registro, será mais difícil resgatar o tamanho do lote referência. Nesses casos o lote referência pode ser considerado desconhecido e a empresa poderá adotar uma abordagem alternativa desde que cientificamente justificada.

8. Considerando os conceitos aplicados à RDC 73/2016, notadamente o de responsabilização compartilhada com base no conhecimento que a empresa detém sobre o seu produto, a Anvisa entende que nos casos em que o lote referência for desconhecido, nenhum aumento de tamanho de lote poderá ser considerado mudança menor (6.f.). Assim, nos casos de lote referência desconhecido, propõe-se que as mudanças sejam enquadradas a seguinte forma:

- a. Qualquer aumento: mudança 6.g. (aguarda análise);
- b. Qualquer redução: mudança 6.f (implementação imediata).

9. O estudo de bioequivalência é uma prova prevista para a mudança 6.g., portanto, em qualquer caso enquadrado como mudança 6.g. é necessário apresentar estudo de bioequivalência ou justificativa de sua ausência cientificamente embasada e acompanhada de dados robustos do produto.

10. Ressalta-se que a justificativa de ausência para qualquer documento previsto no Anexo I da RDC 73/2016 está prevista no Art. 13, parágrafo único, da RDC 73/2016 e deve estar acompanhada de dados que suportem a ausência do documento.

11. Para casos de aumento de tamanho de lote em que o tamanho do lote referência é notadamente desconhecido, pelos motivos já citados, a empresa poderá considerar aspectos do produto, do processo, da própria mudança, bem como dados históricos e de literatura para justificar a mínima probabilidade de impacto na bioequivalência e a consequente ausência do estudo. Aspectos adicionais, tais como a Resolução que dispõe sobre bioisenção, guias internacionais, entre outros, podem ser apresentados.

12. Finalmente, o enquadramento da mudança será, sempre que possível baseado nas informações constantes no processo de registro do medicamento. Portanto, ainda que seja apresentada pela empresa uma situação em que o lote referência ou o lote para enquadramento de mudança de composição é desconhecido, se informações sobre tal lote puderem ser resgatadas no processo de registro, elas serão levadas em consideração para fins de análise da petição, bem como para análise da eventual justificativa de ausência das provas.

Respeitosamente,



ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAÚJO
Gerente de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro
de Medicamentos Sintéticos

Ana Carolina M. M. Araújo
SIAPE 1559807
Gerente
GEPRE/GGMED/SUMEDI/ANVISA

De acordo,



PATRÍCIA FERRARI ANDREOTTI
Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

