

**DOCUMENTOS RECENTES APÓS A RETOMADA DAS
DISCUSSÕES EM 2021**

ATA DE REUNIÃO 2021
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: ABIFISA

SETOR(ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência

DATA:

21/01/2021

HORÁRIO

INÍCIO: 09:00

TÉRMINO: 10:27

A Abifisa solicitou reunião para discutir as alterações pretendidas pela GMESP no registro simplificado de fitoterápicos.

Os representantes da Abifisa explicaram suas preocupações em relação aos conceitos utilizados nas monografias traduzidas da EMA/HMPC. Solicitaram que fosse priorizada a republicação da IN 04/2014 em relação a outros trabalhos feitos pela GMESP. Informaram também que uma série de produtos tem sido prejudicados por este atraso na alteração dos conceitos conforme EMA, já discutidos anteriormente com o setor regulado.

Os representantes da GMESP explicaram que entendem e se preocupam com todas as dificuldades colocadas pelas empresas, porém, enquanto área técnica responsável pela regularização de diversos produtos, precisam também lidar com a regulação de outras demandas priorizadas pela Dicol ou previstas na última Agenda Regulatória, tais como alterações nas normas de Notificação de medicamentos de baixo risco; regulamentação dos Gases medicinais, Produtos tradicionais para saúde e Cannabis medicinal; dentre todas as outras demandas relacionadas à pandemia deflagrada em 2020. Colocaram que, mesmo com todas essas demandas e com uma equipe muito reduzida, a GMESP sempre trabalhou para atualização das normativas de fitoterápicos e, neste sentido, foram contratadas, via CNPq e OPAS, especialistas para auxiliar a área no trabalho de revisão do registro simplificado (IN 02/2014) e guia de fitoterápicos (IN 04/2014), respectivamente, de modo que pudessem ser concretizadas mais rapidamente as alterações nas normativas.

Infelizmente, as especialistas contratadas para republicação da IN 04/2014 não puderam finalizar o trabalho objeto do projeto contratado, previsto inicialmente para ser entregue em setembro de 2020, e assim, o trabalho teve que ser absorvido pela GMESP, tendo previsão de conclusão nos próximos meses.

Complementaram que, mesmo com todas as outras demandas que precisam ser tratadas pela área, diversas frentes vêm sendo trabalhadas, como a publicação dos conceitos na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, e a publicação da 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, que está pautada para a próxima Dicol. Assim, cientes da importância deste trabalho, a área vem se esforçando dentro de suas possibilidades no intuito de avançar na atualização das normativas de fitoterápicos, ainda que comparativamente este seja um dos arcabouços mais recentes dentre os medicamentos sob responsabilidade da GMESP.

Os representantes da GMESP informaram que é muito importante a avaliação do impacto que ocorrerá em todos os produtos já registrados, assim como das divergências encontradas entre os conceitos aplicados pela EMA e as normativas brasileiras. Esses pontos estão sendo discutidos pela equipe técnica para posterior republicação do guia, o qual tem previsão de entrada em vigor imediata. Assim, solicitaram a Associação que faça uma discussão e contribua especificamente com estes pontos, sugerindo, inclusive, uma proposta de prazo para implementação e proposta com as adequações nos conceitos para o já previsto no cenário brasileiro, de modo que o mínimo possível de mudanças seja necessário nos produtos já registrados. Assim, junto da republicação do guia, será necessário publicar normativa complementar, alterando dispositivos da RDC 26/2014 impactados pelas mudanças a serem implementadas e estabelecendo prazos para as adequações dos produtos.

Participantes:**ANVISA:**

Ana Cecília B. Carvalho; João Paulo S. Perfeito; e Raquel Marcolongo

EMPRESA:

Adriana Bravo de Assumpção Almeida; Laerte Dall'Agnol; Michel de Oliveira Bastos; Valéria Gonçalves Faria; Nilice Maria Gabardo; Tatiana Miramontes Ribeiro; Ariane Helena Ruthes; Cristina Dislich Ropke; Anny M. M. Trentini; Gislaine Gutierrez; Luzia Franco Toschi; Juliana Munari; e Desirée da Costa.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

A GMESP solicita que a Associação faça contribuições nos prazos necessários de adequação dos produtos já registrados e nas adequações dos conceitos EMA à legislação brasileira, tais como os de substância vegetal e preparações vegetais.

OBSERVAÇÕES:

Não se aplica.

ATA DE REUNIÃO 2021
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: ABIFISA

SETOR(ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência

DATA:

15/04/2021

HORÁRIO

INÍCIO: 15:00

TÉRMINO: 16:30

Foi marcada reunião para discutir proposta de adequação sugerida pela ABIFISA para fitoterápicos, de acordo com a mudança nos conceitos de fabricação e qualidade praticados no Brasil para o modelo Europeu.

Os representantes da GMESP fizeram uma apresentação sobre as diferenças entre os dois conceitos de fabricação e controle de fitoterápicos, conforme normativas brasileiras e modelo europeu, discutindo a impossibilidade de existência concomitante dos dois conceitos. Também foi apresentada a proposta inicialmente pensada pela GMESP de prazo para adequação entre os dois modelos. Foi discutido que a mudança está sendo conduzida a pedido do setor regulado, a qual foi ressaltada pela ABIFISA na última reunião realizada em 21/01/21, e lembrado que o setor sempre colocou que os fitoterápicos regulados conforme modelo brasileiro atual não são adequados. A GMESP colocou ainda que os novos conceitos já foram incorporados na Farmacopeia Brasileira e que, de acordo com a Lei nº 6.360/1976, é considerado alterado, adulterado ou impróprio para o uso o medicamento, a droga e o insumo farmacêutico que não siga a Farmacopeia Brasileira.

Os representantes da ABIFISA colocaram que entendem as diferenças entre os conceitos, porém, que a mudança nos produtos registrados e em desenvolvimento causaria impactos financeiros e de tempo de pessoal que impactariam fortemente no mercado, atrasando a entrada de novos produtos. Que a mudança proposta é bastante grande, tendo que ser ajustados vários produtos já estabelecidos.

Os representantes da GMESP informaram que entendem a dificuldade, mas ressaltaram que, legalmente não se pode existir dois conceitos indefinidamente, apenas durante o período de transição. Colocaram que essa preocupação sempre foi expressa pela GMESP quando do pedido de mudança do conceito, como pode ser visto na ata da última reunião supracitada. Lembraram ainda que o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira entrará em vigência em agosto de 2021, aumentando consideravelmente o número de produtos que passarão para notificação e que existe a previsão de que o controle dos IFAV e produtos nele existentes seja feita conforme as farmacopeias reconhecidas, as quais seguem o conceito que estaria sendo modificado. Deste modo, pode ser discutido o prazo para adequação, mas não a existência concomitante dos dois conceitos sem uma data limite, pelos vários motivos expressos na reunião.

Os representantes da ABIFISA ficaram de discutir os pontos colocados e retornar com nova proposta na maior brevidade possível, enquanto isso, as discussões continuarão a ser feitas com as outras associações do setor regulado, considerando que o Guia e as mudanças pontuais na norma já estão concluídos.

Os representantes da GMESP solicitaram que as empresas enviem a previsão do número de produtos em desenvolvimento e em qual fase de desenvolvimento se encontram, de modo que possa ser melhor avaliado o impacto e o tempo necessário para adequação dos produtos ainda não autorizados ou peticionados.

Participantes:

ANVISA:

Ana Cecilia B. Carvalho; David Edgard Pietro, João Paulo S. Perfeito; Raquel Marcolongo e Rogério C. Barbosa

EMPRESA:

Adriana Bravo de Assumpção Almeida

Ana Carolina Cechinel da Silva

Ana Paula de Sousa Pereira Terra

Angelita Boldiere de Souza

Carolina Sampel

Cleverson Luiz dos Santos Vigo

Cristina Dislich Ropke

Eliana Martino Bufaino

Fernanda Tumeo

Franciane Mendes

Gislaine Gutierrez

Guilherme Camargo Busch

Isabel Fabiana Matos de Souza

Ísidi Minucci

Jéssica Rayane da Silva Januário Rodrigues

Joéli B. Becon Weber

Julia Carolina Buzanello

Laerte Dall'Agnol

Larissa M. Leonardi

Leandra Ceciliano Ferreira

Lucas de Freitas Oliveira

Lucy Rodrigues

Luzia Franco Toschi

Maria Claudia Soares Fernandes

Michel de Oliveira Bastos

Nilice Maria Gabardo

Pâmela Mantuan

Regina Merlissi

Rômulo Reis

Roselene Teresinha Tormem

Tatiana Miramontes Ribeiro

Valéria Gonçalves Faria

Vanessa Rossi

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

A ABIFISA deverá retornar, na maior brevidade possível, com nova proposta de adequação dos produtos e com a informação sobre os produtos em desenvolvimento.

OBSERVAÇÕES:

Não se aplica.

ATA DE REUNIÃO 2021
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: ABIFINA, ABIFISA, ABIMIP, ABIQUIF, ALANAC, GRUPO FARMABRASIL, SINDICIS, SINDIFARGO, SINFAR-RJ e SINDUSFARMA

SETOR(ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência

DATA:

23/04/2021

HORÁRIO

INÍCIO: 10:00

TÉRMINO: 12:30

Foi marcada reunião, a convite da GMESP, com as Associações do setor regulado para informar e discutir mudanças propostas para a regulação de fitoterápicos no Brasil.

Os representantes da GMESP agradeceram a presença de todos e informaram que esta seria uma reunião de apresentação inicial das mudanças propostas para Fitoterápicos, as quais já vem sendo trabalhadas, pelo menos, desde 2006 junto ao setor regulado, especialmente relacionadas à Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF).

As mudanças agora discutidas seriam:

1 - ampliação da notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), conforme a publicação do segundo suplemento do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB). De acordo com a RDC nº 26/2014, somente será permitida a notificação como PTF daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do FFFB e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa. A GMESP está em fase de conclusão deste cruzamento para implantação do novo FFFB em agosto de 2021 e o levantamento demonstrou que cerca de 60 espécies, das 85 presentes no FFFB, terão formulações passíveis de notificação, dentre elas formulações de espécies de grande interesse, como alcachofra, valeriana e maracujá.

A GMESP atuou fortemente na republicação deste documento no intuito de aumentar o número de fitoterápicos passíveis de notificação, de modo a facilitar a entrada de novos produtos no mercado de forma mais célere. Esse projeto faz parte de um trabalho de simplificação da regulamentação que está sendo realizado na área, como o já implementado com os medicamentos Dinamizados, por meio da RDC nº 238/2018.

Ainda neste ponto, de acordo com a RDC nº 26/2014, no Art. 65, há a previsão de que produtos registrados que sejam passíveis de notificação devem ter seus registros cancelados e passarem a notificação. Neste último caso, o controle deve seguir o disposto na Farmacopeia oficial reconhecida que embasou a notificação, conforme disposto no Art. 46.

2 - A ANVISA contratou, via CNPq, especialistas para republicação do registro simplificado brasileiro, trabalho esse que está em fase de finalização. O formato hoje padronizado na IN nº 02/2014 foi considerado insuficiente para garantir a completa caracterização dos derivados vegetais a serem autorizados e, deste modo, acompanhando também o processo de convergência com a legislação internacional, resolveu-se adotar o modelo atualmente publicado pela EMA/HMPC, já reconhecido como registro simplificado no Brasil pela RDC nº 26/2014. Esse modelo detalha quais derivados podem ser autorizados, faixas etárias, duração do tratamento e demais informações importantes para caracterização do fitoterápico, sendo considerado o mais adequado ao Brasil dentre os publicados por agências reguladoras internacionais.

As espécies que estejam presentes tanto na EMA, como na IN nº 02/2014HMPC, terão as monografias excluídas na IN nº 02/2014, ficando com o texto padronizado pela EMA/HMPC. Espécies atualmente publicadas na IN nº 02/2014 que não possuam monografias padronizadas pela EMA/HMPC tiveram suas monografias e relatório de avaliação elaborados pelas contratadas e também foram avaliadas novas espécies para possível inclusão. O novo registro simplificado passará por consulta pública para recebimento de contribuições.

Foi feito ainda nesse projeto a tradução de monografias EMA/HMPC que tivessem produtos autorizados no Brasil, de modo a facilitar a elaboração das bulas e folhetos informativos no Brasil.

Neste processo de mudança, não deverá ser prevista obrigatoriedade de adequação dos produtos já autorizados.

- A Anvisa também contratou, via OPAS, especialista para republicar o guia para registro e notificação de fitoterápicos, atualmente publicado como IN nº 04/2014, e dividir esse documento em um texto mais técnico, voltado às empresas, e um mais popular, voltado à população. Infelizmente, esse trabalho não pôde ser concluído pela especialista contratada e foi retomado pela área técnica, após nova solicitação do setor regulado, incluindo, dentre várias atualizações técnicas, a revisão os conceitos de controle de extratos presentes na legislação e na Farmacopeia Europeia¹. Essa solicitação vem sendo feita desde o início das discussões para republicações das normas de fitoterápicos na Anvisa, após a publicação da PNPMF, e foram ressaltadas na consulta pública sobre a agenda regulatória da Anvisa e nas contribuições feitas pelas associações em 2020 sobre pontos que precisariam ser atualizados na IN nº 04/2014.

Os representantes da GMESP fizeram apresentação, a qual segue em anexo a esta ata, sobre as diferenças entre os dois conceitos de fabricação e controle de fitoterápicos, conforme normativas brasileiras e modelo europeu. As principais diferenças foram detalhadas na apresentação, estando especialmente centradas nas substâncias selecionadas para o controle dos extratos, nos tipos de extratos presentes na Farmacopeia Europeia (hoje incorporados na Farmacopeia Brasileira), e no manejo desses extratos quando da fabricação dos Fitoterápicos.

Também foi apresentada a proposta inicialmente pensada pela GMESP de prazo para adequação entre os dois modelos, com base em experiências prévias de outras agências reguladoras. Foi esclarecido que esta é uma proposta inicial para discussão e que o prazo será discutido com base nos dados a serem apresentados pelas Associações.

Foi lembrado que o setor sempre se posicionou solicitando esta mudança, informando que os fitoterápicos regulados conforme modelo brasileiro atual não são adequados e que teriam um preço mais elevado devido às modificações necessárias para ajuste à regulação brasileira. A GMESP colocou ainda que os novos conceitos já foram incorporados à Farmacopeia Brasileira e a outros documentos que estão sendo recentemente publicados pela Anvisa, como a IN nº 39/2019, fazendo parte de um processo que engloba atualização de diferentes normativas.

Foram recebidos comentários de diferentes representantes das Associações, dentre eles, da ABIFISA, SINDUSFARMA, ABIQUIF, ALANAC, ABIFINA e SINFAR-RJ, os quais são sumarizados em seguida:

- que o setor entende a mudança como necessária, que é importante ter a convergência internacional para fitoterápicos, mas que é preciso discutir os impactos nos produtos atualmente regularizados, os quais foram assim fabricados por uma regulamentação vigente à época;
- ressaltaram a necessidade de ocorrer mudanças na regulação do setor e diferenciar produtos, especialmente os irregulares, o que tem feito algumas empresas saírem do setor de fitoterápicos;
- que é importante a discussão para não penalização dos produtos já autorizados, que alterações maiores levariam a gastos com redesenvolvimento de produtos;
- questionaram maiores detalhes como se dariam as adequações nos produtos já autorizados e como estão as adequações previstas à RDC nº 26/2014;
- que o prazo de sete anos inicialmente proposto pode ter sido adequado em outros contextos, mas pode não ser o mais adequado para o Brasil.

Os representantes da GMESP informaram que entendem o impacto das mudanças para todos os envolvidos, inclusive esta é também uma das principais preocupações da gerência, mas que entendem que ela deve ser feita, especialmente agora quando já há a previsão de adequação dos produtos passíveis de notificação e que os conceitos foram incorporados à Farmacopeia Brasileira. Por isso é que todas as associações envolvidas foram chamadas para discutirem juntas como reduzir os impactos e possibilitar as alterações necessárias.

Informaram que se mostra claro, depois desses estudos e discussões nacionais e internacionais para republicação do guia de fitoterápicos, que os pontos relativos à produção e controle da qualidade dos derivados vegetais na legislação atual brasileira não se encontram adequados e que, após avaliação da legislação internacional, os conceitos estabelecidos pela EMA são entendidos como os mais apropriados para servirem de base para o estabelecimento de um novo modelo para o Brasil.

Informaram ainda que o prazo de sete anos apresentado constitui uma proposta inicial para discussão, podendo ser modificado de acordo com os dados apresentados pelo setor e que este prazo será discutido em conjunto. Informaram também que o planejado é que as adequações sejam feitas por meio de peticionamento

de assunto específico para tal fim e que pós-registros protocolados após a alteração devem estar adequados ao novo conceito.

Os representantes da GMESP também informaram que foi feito um filtro de todas as petições que solicitaram enquadramento como Produto Tradicional Fitoterápico (PTF) após publicação da RDC nº 26/2014 e que o trabalho de avaliação técnica dessas solicitações já está em fase de conclusão, assim, solicitam que, caso alguma empresa tenha feito esse enquadramento e ainda não tenha tido sua análise iniciada, que seja informado à GMESP por meio do SAT.

Por fim, de modo que o setor possa entender melhor as mudanças advindas da alteração dos conceitos para o modelo de regulação europeu dos extratos, os representantes da GMESP sugeriram que as empresas discutam o conceito e que selecionem casos concretos de produtos para discussão, de modo que possa ser construído um entendimento em conjunto.

Os representantes da GMESP informaram que esta seria uma primeira reunião, a qual deverá ser seguida por outras para discussão específica das mudanças propostas, mas solicitou que essas discussões sejam mais objetivas de modo a otimizar o tempo de todos e tornar o trabalho mais eficiente, objetivando os benefícios ao setor advindos das mudanças quando do início da nova notificação de Fitoterápicos em agosto de 2021, conforme a segunda edição do FFFB.

A GMESP informou que, quanto às alterações a serem feitas nas normativas atualmente vigentes, a proposta é que sejam feitas alterações pontuais na RDC nº 26/2014, advindas das mudanças a serem incorporadas ao Guia para registro de fitoterápicos, sendo que este último passará por consulta pública durante o período de seis meses e poderá ter ampla discussão com todos os envolvidos.

¹⁻ Guias europeus estão disponíveis em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/herbal-medicinal-products-scientific-guidelines>

Participantes:

ANVISA:

Ana Cecilia B. Carvalho; David Edgard Pietro, João Paulo S. Perfeito; Raquel Marcolongo e Rogério C. Barbosa

EMPRESA:

ABIFINA	Lucy Vieira Rodrigues Marina Moreira Cristina Dislich Ropke
ABIMIP	Geraldo Araujo Larissa Michellucci Nicolle Moreno Camargo
ABIFISA	Gislaine Gutierrez Eliana Martino Bufaino Franciane Mendes
ALANAC	Amanda Cocato Fernando Marcussi Roselene Tormen
ABIQUIFI	Norberto Prestes Luciana Carrasco Tatiana Miramontes Ribeiro
FARMABRASIL	Daniela Serinoli Haliny Magalhães Natália Salomão
SINDICIS	Denise Luz

SINFAR-RJ	Javier Afonso Simone Hebert Suellen de Carvalho Mendonça
SINDIFARGO	Claudia Aguiar Tamara Dias Pollyana Rodrigues
SINDUSFARMA	Rosana Mastellaro Ezequiel Viriato Jessica Rodrigues

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

As associações avaliarão os impactos das mudanças nos produtos atualmente autorizados e em desenvolvimento e encaminharão, até 07/05/2021, casos concretos de produtos para avaliação. Uma nova reunião será marcada em 14/05/2021 para discussão desses casos.

A GMESP solicita que as Associações informem, por empresa, número de produtos em desenvolvimento e fase do desenvolvimento, não precisando informar nomes ou composição, de modo que se possa melhor avaliar os impactos e o tempo necessário para adequação dos produtos ainda não autorizados ou peticionados.

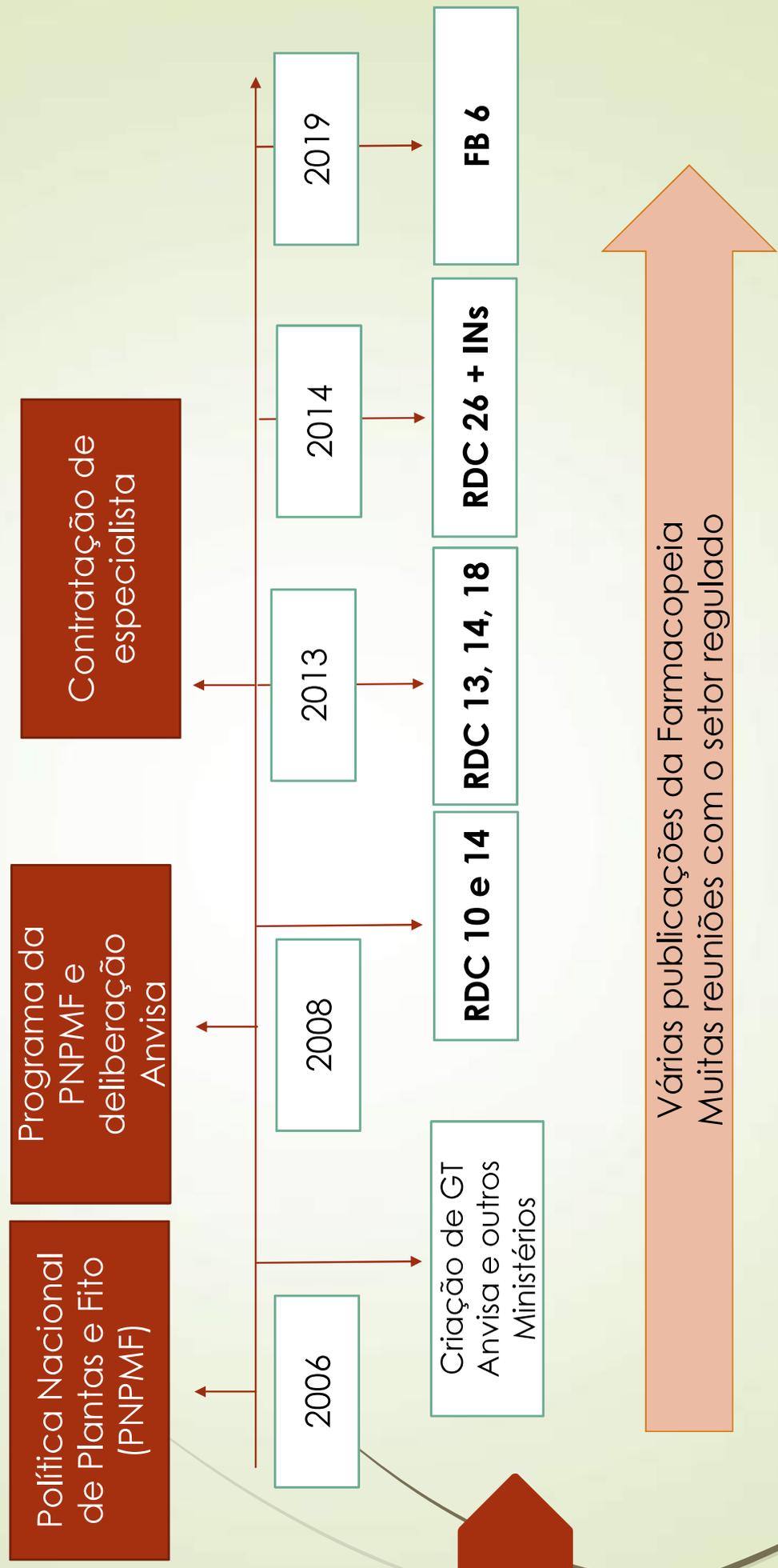
OBSERVAÇÕES:

Não se aplica.

Republicação da IN 04/2014 + Alterações pontuais na RDC 26/2014

■ Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico

■ GMESP, 23/04/21



Farmacopeia Brasileira

- Harmonização de conceitos com a Farmacopeia Europeia: Extratos padronizados, quantificados e outros; RDE e RDE genuíno
- 83 monografias em drogas vegetais;
- 22 tinturas;
- 19 extratos fluidos;
- 25 óleos, gorduras e ceras.



- <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Plantas+medicinais+Pronto.pdf/1b7220eb-a371-4ad4-932c-365732a9c1b8>

2ª edição do FFFB



85 espécies com 236 formulações;
90 preparações extemporâneas;
3 alcoolaturas;
44 tinturas;
14 extratos-fluidos;
2 xaropes;
40 cápsulas com derivados vegetais;
10 comprimidos/cápsulas com derivados
vegetais;
12 cápsulas com drogas vegetais;
7 cremes;
6 géis;
7 pomadas; e
1 sabonete líquido.

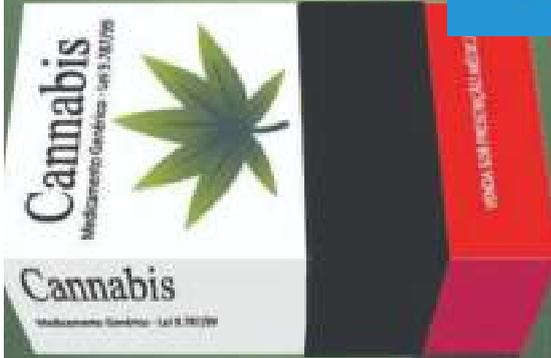
Ampliação da notificação

Ativo com monografia no FFFB
e em Farmacopeias oficiais

Produtos passíveis de
notificação devem passar
para notificação

Controle conforme
farmacopeias





GMESP

3957 888



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Pontos evoluídos nestes anos

- ▶ Ampliação do nº de espécies no registro simplificado (5X);
- ▶ Detalhamento do uso tradicional, com a criação dos PTF;
- ▶ Notificação de PTF com base no Formulário de Fitoterápicos;
- ▶ Critérios mais bem definidos para estudos não clínicos (Guia 22/2019), clínicos e uso da literatura;
- ▶ Maior controle na identificação da espécie vegetal; e
- ▶ Melhor controle de contaminantes (micotoxinas, agrotóxicos, e outros testes implementados).



Pontos
ainda
necessários
de
atualização

Controle quantitativo de marcadores ou substâncias com atividade terapêutica, com classificação diferenciada dos extratos

Critérios de controle diferenciados dependendo do tipo de extrato

Detalhamento do registro simplificado

Atualização no registro simplificado

- Contrato CNPq para atualização da IN 02/2014;
- Novo formato conforme modelo publicado pelo EMA/HMPC

IN 02/2014

Mono EMA/HMPC

2. Qualitative and quantitative composition^{1, 2}

Well-established use	Traditional use
	With regard to the registration application of Article 16(1) of Directive 2001/83/EC as amended Allium sativum L., bulbous, (garlic) i) Herbal substance Not applicable ii) Herbal preparations a) Powdered herbal substance b) Liquid extract from fresh bulb (DER 2-3:1), solvent rapeseed oil, refined c) Dry extract (DER 5:1), extraction solvent ethanol 34% V/V

3. Pharmaceutical form

Well-established use	Traditional use
	Herbal preparations in solid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.

Nomeclatura botânica	
<i>Allium sativum</i> L.	
2	
Nome popular	
Alho	
Parte usada	
Bulbo	
Padronização/Marcador	
Alicina	
Derivado vegetal	
Extrato/ óleo	
Indicações/Ações terapêuticas	
Coadjuvante no tratamento da hipertensão e hipertensão arterial leve a moderada, auxiliar na prevenção da aterosclerose	
Dose Dinha	

Atualização do Guia - atualmente IN 04/2014

- Atualização de normas e textos técnicos;
- Proposta de convergência com as normas da Comunidade Europeia;
- Solicitação do setor regulado há alguns anos.

Argumentos utilizados

- ▶ Que os extratos utilizados no Brasil são alterados para reduzir a variação e centralizar em um marcador;
- ▶ Que os extratos alterados não garantem segurança e eficácia do fitoterápico;
- ▶ Que saem mais caros por serem feitos exclusivamente para o Brasil;
- ▶ Que impossibilitam a utilização das monografias de segurança e eficácia da EMA/HMPC;
- ▶ A convergência da regulamentação internacional possibilita a entrada dos fitoterápicos brasileiros em mercados internacionais; e
- ▶ O controle aplicado no Brasil dificulta o desenvolvimento de novos produtos.

País	Número de produtos registrados
Alemanha	10.000 medicamentos registrados – 5% de venda sob prescrição médica
Reino Unido	3.000 medicamentos registrados, 350 tradicionais, a maioria OTC
Emirados árabes Unidos	70.000 medicamentos complementares – todos OTC
Austrália	10.000 medicamentos complementares
Cuba	Registra apenas os importados (41). Para os nacionais, solicita-se que a empresa siga BPF
Singapura	10.000 da Medicina Chinesa (100% OTC). Os produtos da Medicina ocidental não são registrados
México	190 medicamentos fitoterápicos e 400 remédios herbolários (como chamam os tradicionais lá) – 95% OTC
Hong Kong	9.000 medicamentos (proprietary chinese medicines) registrados, além destes podem ser comercializados sem nome de marca e registro outros produtos tradicionais
Omã	Registra apenas a empresa – 21 empresas de fitoterápicos ocidentais; 3 da medicina tradicional chinesa e 1 da ayurveda
Coreia	400 medicamentos
Peru	400 produtos naturais de uso em saúde, 95% OTC
Índia	8.000 registrados + 5000 ayurveda
Itália	Não tem como saber o número total de fitos registrados antes de implementação da Diretiva EMA 24, depois dessa diretiva só concederam 4 registros de Fitoterápicos tradicionais e nenhum de bem estabelecido
Armênia	4 – 90% OTC
Tanzânia	Como “Raw traditional medicine” – 200 notificados; como medicamentos
China	70.000 produtos, 5515 monografias farmacopeicas, 267
Azerbaijão	Não sabe o número exato – 1
Indonésia	13.000 da Jamu - medicina tradicional local - 100% OTC, 48 medica

Brasil

300 fitoterápicos
registrados e 4 notificados

Future development of global regulations of Chinese herbal products²⁷

Tai-Ping Fan^{a,*}, Greer Deal^{b,1}, Hoi-Lan Koo^{c,1}, Daryl Rees^d, He Sun^e, Shaw Chen^f, Jin-Hui Dou^f,
 Valery G. Malcarovs^g, Olga N. Pozharitskaya^g, Alexander N. Shikov^g, Yeong-Shik Kim^h, Yi-Tsau Huangⁱ,
 Yuan-Shun Chang^j, William Jia^k, Alberto Dias^l, Vivian Chi-woon Wong^m, Kelvin Chan^{n,ov}

In search of the "tradition" for non-Western herbal medicinal products

Table 3
 Comparison of herbal regulations in Eurasia, Australia, North America and South America.

Regulatory Agency	Eurasia		North America		South America	
	Russia	Australia	Canada	US	Brazil	
Major legislation or guidance documents	Ministry of Public Health and Social Development of Russian Federation Federal Law No. 61 FZ (dated 12.04.2010) "About circulation of drugs"	Office of Complementary Medicines (DCM), Therapeutic Goods Administration (TGA) Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM)	Natural Health Products Directorate (NHPD), Health Canada Natural Health Products Regulations (under Food and Drug Act)	Food and Drug Administration (FDA) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; Guidance for Industry Botanical Drug Products Botanical Drug Products (Food/drug/medical device/cosmetics)	The National Health Surveillance Agency (ANVISA) Resolucao-RDC No. 14, de 31 de Marco de 2010 (Resolution RDC No. 14, 31 March 2010) Herbal Medicines (prescription and OTC)	
Category where herbal products can be registered (other than supplements or health food)	Herbal medicinal preparations	Complementary Medicine	Natural Health Product	Botanical Drug Products (Food/drug/medical device/cosmetics)	Herbal Medicines (prescription and OTC)	
Pharmacopoeia	State Pharmacopoeia of Russian Federation	British Pharmacopoeia	Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, the Homeopathic Arzeneimittel, the Pharmacopoeia Française or the European Pharmacopoeia Rossale	United States Pharmacopoeia (USP)	Brazilian Pharmacopoeia (Farmacopoeia Brasileira)	
Mutual recognition	No Herbal medicinal preparation can be classified into 5 different categories, namely Medicinal plant materials, Standardised non-refined or galenic formulations, Novel-galenic formulations, Active pharmaceutical ingredients (API) and Combined phytopreparations	Not stated Level of evidence in supporting efficacy and safety: Early market access for low-risk complementary medicines through listed medicine system (2 tier-system)	Health claim schedules with reference to US FDA	No Clinical trials in the US required despite traditional use history; Marketing under OTC Drug Monograph versus Approved NDA	No Herbal medicines have the same status as other medicines; safety & efficacy must be demonstrated or 'traditional use' (20 years); very particular requirements for quality and reproducibility of herbal medicines.	

- ▶ O guia foi revisado em 2016 e 2017 pela equipe técnica;
- ▶ Foram contratadas especialistas para conclusão da revisão em 2020, porém, não finalizaram;
- ▶ Foram consideradas contribuições recebidas de associações;
- ▶ Trabalho retomado pela equipe em 2021; e
- ▶ Contatos com diferentes áreas da Anvisa, OMS, EMA, MS e MAPA.

Processo de atualização

Principais pontos atualizados no Guia

- ▶ Novas normas publicadas pela Anvisa;
- ▶ Inclusão de orientações publicadas na área de fitoterápicos do site da Anvisa, incluindo FAQ;
- ▶ FB 6 e os documentos publicados pela Farmacopeia, como DCB e Formulário Fito;
- ▶ 3 normas e 41 guias EMA (incluindo guidelines, reflection papers, concept papers, public statements e Q&A), além das orientações da EP;
- ▶ Documentos internacionais da OMS, FAO, ICH, TGA e norma Santé;
- ▶ Atualização da literatura científica disponível no último guia; e
- ▶ Orientações técnicas já padronizadas na equipe mas não publicizadas.

Mudanças técnicas principais no guia

- ▶ Estrutura diferenciada, mais técnica (publicação conjunta de guia popular);
- ▶ Vários quadros saíram (como de reações farmacognósticas, BPA, lista de monos da EMA);
- ▶ Outros foram atualizados (testes aplicáveis a derivados e PA)
- ▶ Alteração na ficha agronômica;
- ▶ Mudanças nos limites de aceitação;
- ▶ Aceitação de documentos tipo CEP da EDQM; e
- ▶ Atualização da notificação conforme novo FFFB.

Mudanças técnicas principais no guia

Inclusão de esclarecimentos sobre:

- ▶ uso de espécies vegetais como excipientes;
- ▶ uso indistinto de espécies vegetais;
- ▶ registro simplificado de associações;
- ▶ teste de desintegração/dissolução, conforme EMA;
- ▶ comparação de métodos;
- ▶ equivalência de extratos;
- ▶ terceirização de ensaios; e
- ▶ especificações do fitoterápico em bulas, folhetos informativos e rotulagens.

Herbal medicinal products: scientific g



The European Medicines Agency's scientific guidelines on herbal medicinal medicine developers prepare marketing-authorisation applications for human medicines.

Use the links below to find guidelines that are specifically related to herbal medicinal products.

- Quality

Questions and answers

- Questions and answers on quality of herbal medicinal products/traditional medicinal products

Reflection papers

- Level of purification of extracts to be considered as herbal medicinal products
- Markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products
- Microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional medicinal products
- Quality of essential oils as active substances in herbal medicinal products
- Stability testing of herbal medicinal products and traditional medicinal products
- Use of fumigants
- Use of recovered/recycled solvents in the manufacture of herbal medicinal products/traditional medicinal products

Concept papers

- Development of a reflection paper on new analytical methods/techniques for herbal medicinal products
- Development of a guideline on preparation of herbal medicinal products
- Non-pharmacopoeial reference standards for herbal medicinal products, herbal medicinal products/traditional medicinal products

Non-clinical

Guidelines

- Assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations
- Non-clinical documentation in applications for marketing authorisation / registration of well-established and traditional herbal medicinal products
- Selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products

Public statements

- Allergenic potency of herbal medicinal products containing soya or peanut protein
- Capsicum/capsaicin containing herbal medicinal products
- Chamomilla containing herbal medicinal products
- Contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids
- CPMP list of herbal drugs with serious risks, dated 1992
- Environmental risk assessment of herbal medicinal products
- Herbal medicinal products containing cimicifugae racemosa rhizoma - serious hepatic reactions
- Risks associated with the use of herbal products containing Aristolochia species
- Use of herbal medicinal products containing asarone
- Use of herbal medicinal products containing estragole
- Use of herbal medicinal products containing methyleugenol
- Use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran
- Use of herbal medicinal products containing thujone
- Use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)

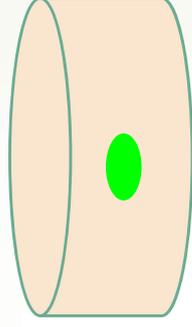
The HMP also publishes public statements in case an individual herbal substance assessments did not lead to the establishment of an EU herbal monograph. They are available in the Find medicine search.

Reflection papers

- Ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products
- Risks associated with furocoumarins contained in preparations of Angelica archangelica L.

Principal diferença na abordagem

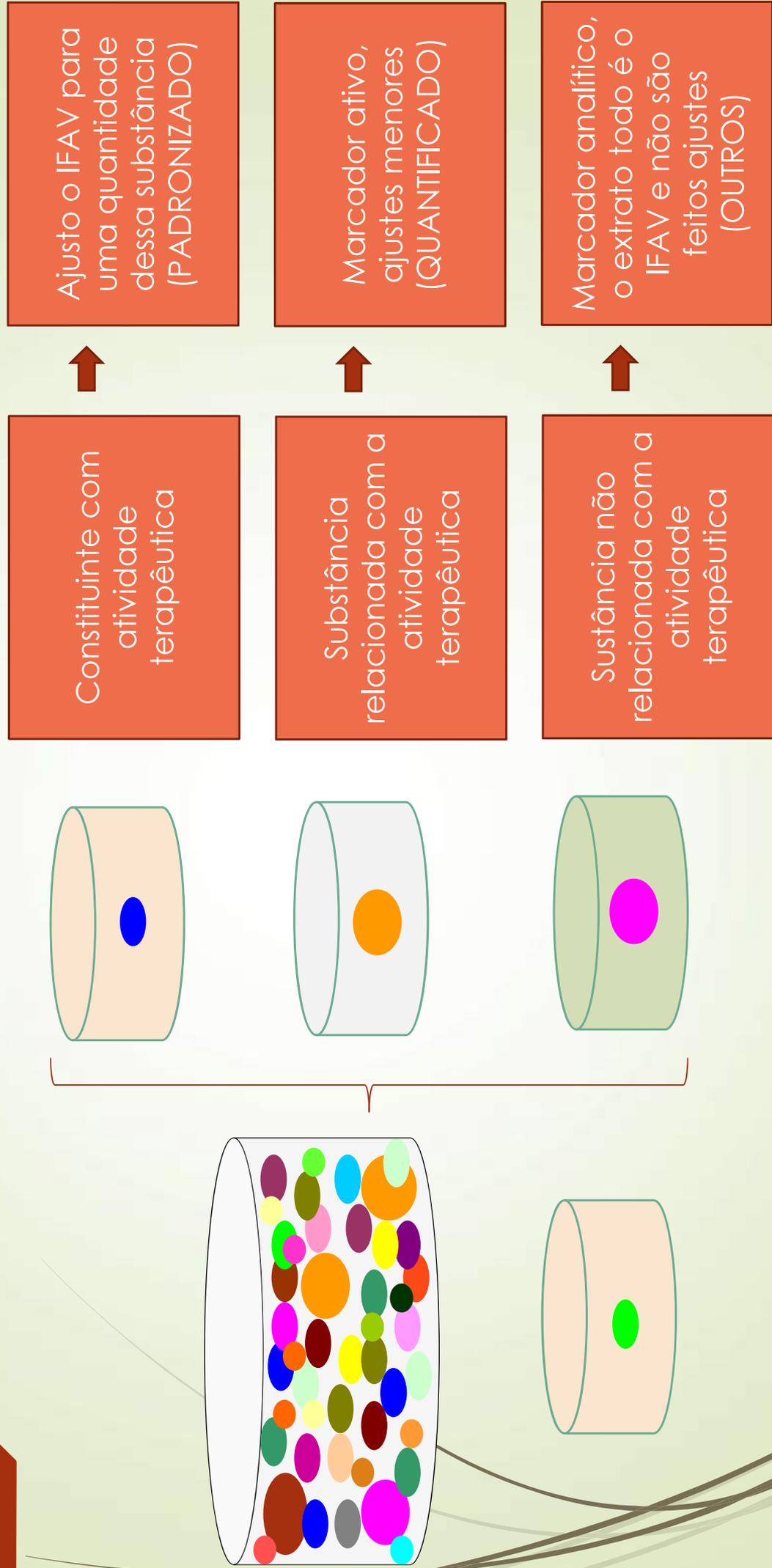
Brasil



Escolhe-se uma substância como marcador, independente da relação com a atividade terapêutica

São feitos ajustes considerando-se este marcador (mistura de lotes ou excipientes)

EMA: controle está muito relacionado com o tipo de derivado



Relevância farmacológica dos constituintes conhecidos	Tipo de extrato	Parâmetros quantitativos		Ajustes permitidos
		Constituintes monitorados (critério de aceitação)	Quantidade de extrato genuíno no produto acabado	
Constituintes com atividade terapêutica conhecida	Padronizado	Constituinte ativo	Variável	Adição de excipientes inertes
		- Constante (valor de referência \pm margem de aceitação)		Mistura de lotes
Possuem relação com a atividade terapêutica	Quantificado	Marcador ativo	Constante	Mistura de lotes
		- Faixa		
Não possuem relação com a atividade terapêutica	Outros	Marcador analítico	Constante	Nenhum
		- Variável (um valor mínimo é pré-estabelecido)		

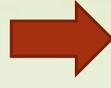
Outros conceitos importantes



Extrato genuíno

+

Excipiente



Extrato

DER: relação qnt. de planta : extrato obtido
DERgenuíno ≠ DER

*Imagem obtida em Google imagens

Situação atual

- ▶ Guia e mudanças na norma prontos;
- ▶ Equipe técnica participou do processo de construção dos textos e entende como importante a mudança;
- ▶ Proposta de encaminhamento do texto da norma com as mudanças pontuais para as associações do setor regulado para contribuições; e
- ▶ Posterior publicação junto ao Guia que ficará em consulta pública por seis meses.

Proposta de adequação para discussão

(Prazo concedido por
EMA¹ e HC²)

- ▶ Ajustes relacionados aos tipos de derivados
 - ▶ Prazo geral de adequação de 7 anos para produtos já protocolados, autorizados e em desenvolvimento
- ▶ Ajustes relacionados ao registro simplificado
- ▶ Prazo para recepção de sugestões

Obrigada!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

FORMAS DE PARTICIPAÇÃO DOS CIDADÃOS NAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consulta pública

Em 2017, a Anvisa realizou 132 consultas públicas sobre temas regulatórios. As contribuições são feitas por meio do sistema eletrônico FormSUS, durante um período pré-determinado.

<http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas>

Audiências públicas

Com o propósito de ampliar o debate sobre temas regulatórios, as audiências públicas são abertas e a participação dos interessados pode se dar de forma presencial ou virtual. A divulgação é feita por meio do Diário Oficial da União (D.O.U.). Com 15 dias de antecedência, a Anvisa disponibiliza as informações no portal.

<http://portal.anvisa.gov.br/audiencias-publicas>

Editais de chamamento

Os editais também se destinam à coleta de dados, informações e opiniões sobre temas regulatórios e são publicados no D.O.U. e no portal da Agência.

<http://portal.anvisa.gov.br/editais-de-chamamento>

Canais de acesso



Atendimento presencial na sede da Agência, de 2ª a 6ª, das 8 h às 18 h



Central de atendimento ao público: 0800 642 9782



Correspondência:
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) – Trecho 5, Área Especial 57, Brasília (DF) – CEP: 71205-050



@AnvisaOficial



Blog: <https://www.blogdaanvisa.gov.br/blogspot.com.br>



Youtube: <https://www.youtube.com/user/anvisaoficial>



Twitter: @anvisa_oficial



Disque Saúde: 136



Formulário eletrônico:
ouvidoria@anvisa.gov.br

ATA DE REUNIÃO 2021
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

SETOR(ES) DA ANVISA: GMESP e COINS

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência

DATA:

04/05/2021

HORÁRIO

INÍCIO: 10:00

TÉRMINO: 10:45

Foi marcada reunião, a convite da GMESP, com a COINS, para informar e discutir mudanças propostas para a regulação de Fitoterápicos no Brasil.

Os representantes da GMESP agradeceram a disponibilidade da COINS para discussão e fizeram uma breve apresentação sobre as mudanças propostas na regulação de Fitoterápicos, as quais já vem sendo solicitadas a Anvisa, pelo menos, desde 2006, quando da publicação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), e fazem parte de um processo de convergência das normas brasileiras às europeias.

Os representantes da GMESP fizeram uma apresentação, a qual segue em anexo a esta ata, sobre as diferenças entre os dois conceitos de fabricação e controle de Fitoterápicos, conforme normativas brasileiras e modelo europeu.

A principal ideia é alterar a forma que são fabricados e controlados os Fitoterápicos, de acordo com o tipo de extrato utilizado no produto, e das substâncias selecionadas para o seu controle, conforme conceito utilizado internacionalmente. A GMESP esclareceu que os novos conceitos já foram incorporados à Farmacopeia Brasileira e a outros documentos que estão sendo recentemente publicados pela Anvisa, como a IN nº 39/2019, fazendo parte de um processo que engloba a atualização de diferentes normativas relacionadas à regulação de Fitoterápicos.

Essa alteração é uma solicitação antiga do setor regulado que informa que os Fitoterápicos fabricados conforme modelo brasileiro atual, centrado em um marcador que pode ou não ter relação com a atividade terapêutica, não são adequados, e que teriam um preço mais elevado devido às modificações necessárias para ajuste à regulação brasileira. Publicações técnico-científicas também relatam esse controle diferenciado realizado no Brasil. A solicitação de alteração no controle dos Fitoterápicos foi ressaltada na consulta pública sobre a agenda regulatória.

A GMESP fez então uma revisão das normativas internacionais, em especial as publicadas pela comunidade europeia¹, e está propondo as mudanças necessárias nas normativas para registro e notificação de Fitoterápicos. As normas europeias foram selecionadas, por serem consideradas mais apropriadas, ao considerarem Fitoterápicos como medicamentos, diferente do que ocorre em outros países, como nos EUA. Para tanto, serão necessárias mudanças pontuais na RDC 26/2104, norma vigente para registro e notificação de fitoterápicos e o detalhamento das mudanças no guia que trata deste assunto.

Na RDC 26/2014 serão alterados, ou incluídos, os conceitos de droga e derivado vegetal, de substância com atividade terapêutica, além dos três tipos de extratos – padronizados, quantificados e outros, e da definição de extrato genuíno, que é aquele que ainda não teve a adição de excipientes, conforme definições já presentes na Farmacopeia Brasileira ou na legislação europeia. De modo a detalhar todas as alterações decorrentes dessa mudança, a GMESP pretende fazer ampla discussão quando da republicação da IN 04/2014, que publicou o guia para registro e notificação de Fitoterápicos, estando agora na fase de discussão dos prazos necessários para adequação dos produtos atualmente regularizados junto às associações do setor regulado.

A GMESP então solicita que a COINS verifique se seria necessária alguma alteração nas legislações relacionadas a insumos, como a RDC 69/2014.

Os representantes da COINS informaram que entendem, pelo menos inicialmente, que não sejam necessárias alterações na RDC 69/2014, sendo possivelmente mais apropriado um treinamento desse novo conceito para a equipe e uma maior compreensão das mudanças advindas.

Neste sentido, os representantes da GMESP se colocaram à disposição para auxiliar e sugeriram que pode ser feito convite também a representantes de empresas fabricantes de insumos que trabalhem no mercado europeu, por terem mais experiência no controle desses extratos. Informaram que essa experiência já foi feita

na GMESP e auxiliou bastante no correto entendimento dos conceitos. A GMESP se coloca à disposição para fazer os contatos para esse treinamento se a área achar essa proposta interessante.

- ¹⁻ Guias europeus estão disponíveis em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/herbal-medicinal-products-scientific-guidelines>

Participantes:

ANVISA:

Ana Cecilia B. Carvalho; João Paulo S. Perfeito;

COINS: Fabrício Carneiro de Oliveira; Rosimeire Pereira A. da Cruz e Thaila Caradassi de Almeida.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

A COINS, logo que possível, e quando estiver mais avançada a discussão, irá contactar a GMESP para realização de treinamento com os seus servidores sobre os novos conceitos de fabricação e controle de fitoterápicos.

OBSERVAÇÕES:

Não se aplica.

Questionamento recebidos do setor regulado de fito em 07/05/21

Comentamos abaixo as informações recebidas pelas Associações do setor regulado de Fitoterápicos após a reunião ocorrida em 23/04/2021. As informações recebidas foram utilizadas para montar a apresentação realizada na reunião de 16/05/2021.

Esclarecemos previamente que as respostas foram dadas com base na proposta que estaria sendo discutida na GMESP até o momento. Havendo Análise de Impacto Regulatório (AIR) e Consulta pública (CP) referente à republicação da RDC 26/2014, as respostas podem ser alteradas.

Por fim, esclarecemos que os comentários e as respostas aos questionamentos apresentados foram elaborados sem tempo suficiente para profunda discussão técnica e podem ser modificadas quando da realização de AIR, ou rediscussão dos textos das normas para CP.

Antes de comentarmos as informações recebidas, para facilitar o entendimento das mudanças concomitantes previstas e comentadas nas respostas, fazemos a padronização:

- mudança relacionada ao registro simplificado: mudança do formato presente na IN 02/2014 para o formato HMPC/EMA, incluindo mudança do conteúdo dos textos presentes nas monografias, sendo aceitos os textos padronizados pelo HMPC/EMA, ou elaborados novos textos quando a espécie não está presente no HMPC/EMA;

- mudança relacionada à notificação de produtos, conforme 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB): mudança aplicada os produtos que tenham que ter seus registros cancelados e passarem para a notificação, caso suas formulações sejam previstas no FFFB e haja monografia de controle de qualidade para o IFAV em farmacopeia oficial reconhecida pela Anvisa;

- mudança relacionada à adequação dos extratos: mudança exclusivamente relacionada à alteração dos produtos para ajustar-se aos novos conceitos de extratos padronizados na

Farmacopeia Brasileira (FB) 6ª edição. Nesta mudança, não se espera que haja alteração do IFAV previamente autorizado além das detalhadas abaixo.

Quadro 1: mudanças aplicáveis para cada um dos três tipos de extratos:

Tipo de extrato	O que é necessário para se enquadrar nesta classificação	Alterações necessárias	Variação de sua adição no produto acabado
Padronizado	São necessários estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle, se avaliada sozinha, apresenta o mesmo efeito que todo o IFAV	Não são necessárias alterações quanto à mistura de lotes ou diluição do IFAV com excipientes, já que isso já é permitido atualmente na IN 04/2014	É admitida uma faixa de variação da quantidade do IFAV no produto acabado. Assim, a empresa que quiser pode fazer essa alteração
Quantificado	São necessários estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle apresenta relação com a atividade terapêutica	Não é permitida diluição do IFAV com excipiente, assim, os produtos que ficarem nessa classificação precisarão ser ajustados e poderão ter uma faixa maior da substância escolhida para o controle como sua especificação	Não é admitida uma faixa de variação da quantidade do IFAV no produto acabado, não havendo assim alterações a serem feitas neste ponto com a mudança proposta
Outros	Não existem estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle é responsável total ou parcialmente pela atividade terapêutica	Não são permitidas misturas de lotes ou diluição do IFAV com excipiente, assim, os produtos que ficarem nessa classificação precisarão ser ajustados e poderão ter uma faixa maior da substância	Não é admitida uma faixa de variação da quantidade do IFAV no produto acabado, não havendo assim alterações a serem feitas neste ponto com a mudança proposta

		escolhida para o controle como sua especificação	
--	--	--	--

As contribuições são comentadas na ordem que foram recebidas na GMESP, sendo que, nas contribuições repetidas, apenas informamos que foi respondido anteriormente.

Sindicis

Em retorno ao encaminhamento estabelecido com as Entidades, o SINDICIS realizou o levantamento com suas empresas associadas e segue o resultado (também em ANEXO):

1. Número de medicamentos fitoterápicos em desenvolvimento, que possam ser impactados pela alteração da norma. SINDICIS: Temos 14 empresas fabricantes de medicamentos, muitas descontinuaram a categoria de medicamento fitoterápico devido à alta carga regulatória, como informado na última reunião e registrado na Ata, então atualmente temos apenas uma das associadas produzindo medicamento fitoterápico, as demais fabricam produto tradicional fitoterápico.

Assim, no momento não há medicamentos fitoterápicos em desenvolvimento entre nossas associadas.

RESPOSTA GMESP: Agradecemos a interação realizada com as empresas e o envio dos dados solicitados.

Esclarecemos que as mudanças propostas nas normas de registro e notificação de fitoterápicos, relacionadas aos extratos, impactarão medicamentos fitoterápicos (MF) e produtos tradicionais fitoterápicos (PTF) indistintamente. A alteração prevista está

centrada na fabricação e controle de qualidade, o que não muda entre essas duas categorias. Assim, solicitamos que verifiquem se poderiam enviar, na maior brevidade possível, os dados dos produtos em desenvolvimento (MF ou PTF), de modo que possamos prever os prazos de adequação de forma embasada, ou se haveria casos concretos de adequação que as empresas ligadas à associação gostariam de discutir.

2. Citar situações em que a adequação à uma nova norma possa inviabilizar a manutenção do produto no mercado e justificar.

- Entendimento da nova norma e formulário com tempo hábil de discussão com o setor.
- As exigências críticas de Controle de Qualidade, como a exigência do cumprimento integral das Boas Práticas Agrícolas de seus fornecedores. O ideal é adequar a Farmacopeia Brasileira às especificações do EMA.
- Treinamento das Vigilâncias Sanitárias inspetoras e, de preferência, reuniões conjuntas entre órgão regulador (incluindo os inspetores) e setor regulado, para padronizar o entendimento.

RESPOSTA GMESP: Para que possamos entender e discutir corretamente os pontos elencados, solicitamos que detalhem a informação: *“Entendimento da nova norma e formulário com tempo hábil de discussão com o setor.”*

Quanto a isso, o Formulário, seria o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira?

Esclarecemos que, além dessas discussões prévias que estamos realizando com as Associações, a discussão sobre as mudanças propostas no controle e fabricação de fitoterápicos poderá ser feita dentro da consulta pública do novo guia de fitoterápicos, o qual ficará em consulta pública por seis meses.

Ou qual seria uma proposta para a melhor discussão com o setor?

Quanto a este ponto: *“As exigências críticas de Controle de Qualidade, como a exigência do cumprimento integral das Boas Práticas Agrícolas de seus fornecedores. O ideal é adequar a Farmacopeia Brasileira às especificações do EMA.”*

Esclarecemos que a exigência de Boas práticas agrícolas já está posta por meio da IN 39/2019, dentro da regulamentação de boas práticas de fabricação. Se o setor entender como necessária uma discussão deste ponto, essa precisaria ser feita junto a Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos, pois não está sob a competência da GMESP.

Quanto à Farmacopeia Brasileira, esclarecemos que a 6ª edição foi publicada adequada à Farmacopeia Europeia e, conseqüentemente, à legislação europeia.

Quanto a este último ponto: *“Treinamento das Vigilâncias Sanitárias inspetoras e, de preferência, reuniões conjuntas entre órgão regulador (incluindo os inspetores) e setor regulado, para padronizar o entendimento.”*, esclarecemos que a inspeção de fabricantes não está sob competência da GMESP, mas já estamos tendo conversas com a área específica neste sentido. Também podem ser planejados, para o futuro, eventos para padronização e completo entendimento dos conceitos.

3. Qual o melhor prazo para adequação dos produtos ainda não autorizados ou peticionados?

SINDICIS: Prazo de 10 anos para adequação.

Agradecemos a importante oportunidade de discussão e seguimos ao dispor para esclarecimentos!

ABIFISA

Não foram enviados casos concretos para avaliação, apenas **DÚVIDAS RECEBIDAS ASSOCIADOS:**

1.Quanto a publicação do novo guia, todos os produtos deverão se enquadrar ao EMA quando falamos de IFAV e para as demais mudanças continuará a RDC 38/2014?

RESPOSTA GMESP: precisamos entender o que seriam as demais mudanças comentadas, considerando as mudanças concomitantes que estão sendo propostas. A proposta inicial da GMESP seria que as mudanças relacionadas à alteração dos extratos descritas no Quadro 1, conforme previsto na FB e no novo guia de Fitoterápicos a ser publicado, sejam feitas por meio de peticionamento específico que será previsto para este fim. A mudança para notificação é feita por meio do peticionamento do cancelamento do registro do produto e posterior notificação. A GMESP não tinha a intenção de solicitar adequações relacionadas ao registro simplificado para os produtos já registrados, mas esse ponto será melhor discutido durante AIR e CP. Demais mudanças continuam seguindo a RDC 38/2014.

2. Há previsão de revisão do enquadramento regulatório para MF ou PTF registrados por pontuação ou mesmo pela regulamentação atual, por meio de levantamento bibliográfico?

RESPOSTA GMESP: Não conseguimos compreender o questionamento. Solicitamos exemplificar a situação para melhor entendimento. De todo modo, como não havia previsão de realização de consulta pública para a RDC 26/2014, não tínhamos previsão de fazer alteração na comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos. As mudanças propostas seriam as já descritas anteriormente. Entendemos que o momento do reenquadramento já passou, foi na primeira renovação após a publicação da RDC 26/2014.

3. Qual será o *checklist* de documentação para o peticionamento de adequação do CQ dos produtos atualmente registrados? E para os produtos que necessitarão de redesenvolvimento completo?

RESPOSTA GMESP: Esclarecemos que este item ainda está em discussão. O checklist dependerá da mudança necessária no produto.

Em todos os casos, deve ser apresentada justificativa da mudança a ser realizada, e layout de bula/folheto informativo e rotulagens.

Nos piores casos, quando for necessário redesenvolvimento, deverão ser apresentados os relatórios de produção e controle de qualidade solicitadas na RDC 26/2014, à exceção de:

- se não houver alteração do IFAV utilizado além das descritas no Quadro I, ou de método farmacopeico anteriormente seguido, não precisam ser apresentadas as informações presentes nos Art. 13, incisos: I – VIII e Art. 15 incisos III e IV.

Se houver alterações do IFAV além das descritas no Quadro I, precisariam ser reapresentadas todas as informações dos dois relatórios descritos.

Se houver alteração quali ou quantitativa de IFAV no produto, entendemos que seria necessária nova validação analítica e novos estudos de estabilidade.

Para os casos em que houver alteração nos excipientes no produto ou no extrato, entendemos que podem ser aplicados as regras estabelecidas na RDC 38/2014 para alteração de excipientes.

4. Sobre as adequações que serão necessárias à rotulagem: a RDC 26/2014 ou a RDC 71/2009 passarão a possuir as diretrizes de declaração das informações sobre IFAV, marcadores, concentração, etc. para adequação após a mudança da norma?

RESPOSTA GMESP: Sim. Os itens de rotulagem de PTF estão indo para a norma que substituirá a CP 815, atendendo à solicitação do setor regulado na CP, com as alterações mínimas necessárias. A ideia era que todo o detalhamento pudesse ser feito na CP do novo guia de fitoterápicos.

Havendo a consulta pública para republicação da RDC 26/2014, todo o detalhamento poderá ser discutido também nesta consulta pública.

5. No caso de droga vegetal ou IFAV presente tanto no FFFB quanto nas monografias da EMA: será possível seguir as monografias da EMA ou obrigatoriamente deverá ser seguido o FFFB?

RESPOSTA GMESP: Quando o produto apresentar a formulação padronizada no FFFB e tiver monografia de CQ em farmacopeia reconhecida, é obrigatória a notificação.

Em todos os outros casos, para os registrados, será mantido ou, para os novos, será possível o registro, completo ou simplificado.

Maior detalhamento sobre a notificação será dada em pergunta a frente.

6. O mesmo entendimento para a classificação dos IFAV de produtos com segurança e eficácia comprovados por meio da tradicionalidade ou por estudos clínicos (“IFAV padronizado mas marcador analítico”) também será válido para produtos com estudo clínico atualmente em desenvolvimento e que se encontram nessa mesma situação?

RESPOSTA GMESP: Não foi possível compreender completamente a pergunta, já que foi pensado entendimento diferenciado apenas para os produtos autorizados por meio de estudos clínicos próprios.

Os produtos em desenvolvimento terão prazo para adequação às novas regras, mas, para isso, precisamos conhecer melhor esses produtos, quantos são e em que estágio de desenvolvimento se encontram.

7. Caso o FFFB não cite a forma farmacêutica de produto e só cite o IFAV: será permitido desenvolver um produto utilizando o derivado citado no FFFB e notificá-lo?

Ex: - *Mikania glomerata* não cita xarope e só cita tintura: poderá ser notificado um xarope dessa espécie usando a tintura presente no FFFB?

Nota: a IN 02/2014 citava a espécie.

RESPOSTA GMESP: a IN 02/2014, ou o registro simplificado, não tem nenhuma relação com a notificação de fitoterápicos. O FFFB sempre cita a forma farmacêutica.

De acordo com a RDC 26/2014:

Art. 38. Somente será permitida a notificação como produto tradicional fitoterápico daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa.

Art. 40. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, os modelos de embalagem e folheto informativo dispostos no Capítulo VIII e Anexo IV desta Resolução.

Art. 41. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, as informações padronizadas na última edição do FFFB.

Mikania glomerata, embora esteja presente na 2ª edição do FFFB, não possui monografia em farmacopeia oficial reconhecida, então não pode ser notificada.

E conforme o Art. 41 da RDC 26/2014, só podem ser notificadas as formulações padronizadas no FFFB, incluindo a forma farmacêutica. Durante a consulta pública para republicação da 2ª edição da FFFB, foram incluídas todas as contribuições embasadas que solicitaram diferentes formas farmacêuticas. Algumas contribuições não foram cientificamente embasadas e a COFAR pediu complementação, mas não recebeu resposta e, por isso, não há mais formulações com formas farmacêuticas diferenciadas na 2ª edição do FFFB.

8. No caso do FFFB não citar a forma farmacêutica desejada pela empresa, poderá ser notificada outra forma farmacêutica, mas usando a diretriz de formulação e IFAV presente no FFFB?

Ex:- *Cynara scolymus* não cita comprimidos e só cita cápsula com derivado: poderá ser notificado um comprimido dessa espécie usando a formulação de cápsulas citada no FFFB?

Nota: a IN 02/2014 não citava a forma farmacêutica, fato que dava maior liberdade para as empresas durante o desenvolvimento dos produtos.

RESPOSTA GMESP: A IN 02/2014, ou o registro simplificado, não tem relação com a notificação de PTF.

O registro simplificado de fitoterápicos vai permanecer conforme monografias publicadas pelo HMPC/EMA ou pelas monografias publicadas adicionalmente pela Anvisa. Na grande maioria dos casos, essas monografias não padronizam a forma farmacêutica, mas sim, o IFAV, podendo, as empresas interessadas em utilizar esse mecanismo, selecionar a forma farmacêutica mais apropriada.

Já na notificação, só podem ser notificadas as formulações presentes no FFFB, conforme anteriormente discutido, incluindo a forma farmacêutica. Como os produtos notificados não passam por avaliação prévia, faz-se necessária a padronização de todas as informações.

9. Durante a primeira reunião foi citado que os produtos atualmente registrados pela IN 02/2014 poderão, em um primeiro momento, adequar “apenas” a classificação do extrato e a questão do CQ, não sendo necessário neste primeiro momento realizar alterações em relação à segurança e eficácia: isso quer dizer que a empresa necessitará realizar 2 petições? O primeiro para classificar o IFAV e realizar as adequações ao CQ e o segundo para efetuar os eventuais trabalhos para adequação do produto (redesenvolvimento de IFAV, ajuste de posologia, redesenvolvimento de métodos analíticos, etc.)? Em caso afirmativo, não seria mais plausível realizar-se todas as adequações necessárias de uma só vez dentro do prazo que será estabelecido?

RESPOSTA GMESP: O que foi informado na reunião, ocorrida em 23/04/21, é que a GMESP não tinha intenção de solicitar adequação dos produtos registrados às novas monografias EMA/HMPC de registro simplificado, isso abrange mudanças em indicações terapêuticas. A não ser que se descubra que algum produto atualmente registrado não é considerado seguro ou eficaz, mas isso pode ocorrer como qualquer medicamento, conforme previsto na Lei 6360/1976.

A situação acima se dará nos casos em que a empresa, no momento de adequação relacionada aos extratos, faça apenas as alterações descritas no quadro 1. Caso a empresa resolva fazer outras alterações, como alteração de especificação de MPV, ou alteração de

fabricante de IFAV em que não sejam mantidas as características anteriormente autorizadas, serão necessários novos dados para comprovação de segurança e eficácia e possível mudança de indicações e posologia, se não for possível comprovar os requisitos atualmente vigentes.

A ideia inicialmente proposta pela GMESP é que sejam feitas as menores alterações possíveis nos produtos para adequação ao novo conceito. Porém, entendemos que, no momento da adequação relacionada aos extratos, caso a empresa queira fazer outras adequações para reposicionamento do seu produto, poderá fazê-lo por meio do código específico, tendo que apresentar, neste caso, as comprovações necessárias.

Essas previsões podem ser modificadas quando da realização da AIR. A GMESP solicita que, caso o setor regulado tenha sugestões para facilitação das mudanças propostas, apresente para discussão.

10. No caso da empresa desejar realizar peticionamento pós-registro durante o período de adequação que será dado (Ex: alteração de ESP e método analítico, inclusão de novo fornecedor de IFAV, nova concentração ou nova forma farmacêutica): esses peticionamentos poderão ser realizados antes da adequação definitiva do produto ao FFFB/monografias EMA (Ex: produtos que necessitem redesenvolver o IFAV ou formulação) ou não serão permitidos peticionamentos pós-registro antes que a empresa realize a adequação do produto?

RESPOSTA GMESP: A ideia é que não seja permitido peticionamento com base nas previsões antigas. As alterações já devem seguir as mudanças propostas. Como foi solicitada a realização de AIR e CP, nestes momentos pretendemos avaliar e discutir prazo de adequação de produtos já em desenvolvimento.

11. No caso de peticionamentos pós-registro que sejam impactados pelo novo conceito: como ficará a questão dos prazos para peticionamento? Seguirá os mesmos prazos que serão estabelecidos para o peticionamento de registro ou notificação de novos produtos atualmente em desenvolvimento?

RESPOSTA GMESP: Já respondido anteriormente.

Para que possamos dimensionar corretamente os prazos para essas adequações, seria importante que fossem fornecidas informações sobre quantas seriam e em que estágio se encontram as mudanças que estejam sendo desenvolvidas.

12. Podem enviar a versão do guia atualizado (principalmente as partes relacionadas às atualizações da IN 04/2014 relacionadas à equivalência de extratos, extratos excipientes e registro simplificado de associações) para as empresas analisarem?

RESPOSTA GMESP: O novo guia tem conteúdo semelhante ao da IN 04/2014 mais as atualizações relacionadas aos guias da EMA/HMPC e demais normas da Anvisa. Assim, conhecendo-se os guias EMA, pode-se ter acesso aos textos alterados no novo guia. O texto de equivalência de extratos foi discutido em evento específico realizado no passado para este fim.

Do mesmo modo que a IN 04/2014, o texto proposto para o novo guia é muito extenso e, caso iniciemos sua discussão antes da Consulta pública, isso pode atrasar o processo regulatório. Adicionalmente, como foi solicitada a realização de AIR, os textos já finalizados poderão ser revistos. Assim, o guia passará por consulta pública, e todos terão seis meses para contribuir.

É necessário sempre lembrar que esse processo de convergência com as normativas europeias não se iniciou na Anvisa, ele é uma solicitação do setor regulado, sendo importante que os envolvidos façam uma discussão do processo europeu para sua correta internalização e possam fazer sugestões sobre como essa mudança possa ser feita com os menores impactos possíveis.

Essa discussão é antiga e já está internalizada na FB 6, assim, desde a CP da FB 6, essas mudanças nos extratos precisariam ter sido avaliadas.

13. Entendi que caso a espécie esteja no Formulário, será obrigatório a empresa se adequar ao definido no formulário e ao registro simplificado. Seria isso? Esse ajuste ao

registro simplificado terá o mesmo período de ajuste dado ao derivado? A empresa pode optar por não seguir o formulário e o registro simplificado?

RESPOSTA GMESP: A notificação não tem relação com o registro simplificado.

Se uma determinada formulação seja passível de notificação conforme 2ª edição do FFFB, a notificação é obrigatória.

O registro simplificado sempre foi e continuará a ser opcional.

Outros pontos já estão discutidos nas demais questões.

14. Como ficam as espécies que não tem monografia no EMA e nem na Farmacopeia Brasileira, mas estão na IN 2/2014? Ainda tenho dúvida nesse ponto.

RESPOSTA GMESP: Não foi possível entender completamente o questionamento, seria interessante detalhá-lo.

As espécies hoje presentes na IN 02/2014 continuarão no registro simplificado, seja por monografia publicada pelo HMPC/EMA ou pela Anvisa. Apenas espécies que apresentaram problemas com a comprovação de sua segurança e eficácia podem ser excluídas, conforme previsão já existente na RDC 26/2014.

15. Para o controle de qualidade de produtos que têm como base extratos classificados como quantificados ou outros, ainda que o ativo da formulação seja o extrato, a empresa entende que é possível seguir com o controle de qualidade utilizando o marcador como padrão, fazendo a correlação da faixa de especificação deste marcador no produto de acordo com a faixa de especificação do extrato e também da quantidade de extrato que entra no produto. O entendimento da empresa está correto?

RESPOSTA GMESP: Não foi possível entender completamente o questionamento. Sendo consolidada a mudança, a fabricação do produto será feita conforme padronizado atualmente na Farmacopeia Brasileira/EMA e detalhado no quadro 1.

A quantidade de extrato que entra no processo produtivo do produto não varia nos fitoterápicos obtidos de extratos padronizados e outros, mas a concentração do marcador permanecerá sendo mensurada no IFAV e no produto.

16. Como classificar marcadores que apresentam efeitos terapêuticos que não são relacionados a alegação do produto, estes são classificados como marcadores analíticos ou ativos?

RESPOSTA GMESP: Se não tem relação com a alegação do produto, são marcadores analíticos.

De acordo com a Farmacopeia Europeia 10.3:

Constituents with known therapeutic activity are chemically defined substances or groups of substances which are generally accepted to contribute substantially to the therapeutic activity of a herbal drug, a herbal drug preparation or a herbal medicinal product.

—where constituents with known therapeutic activity are absent, marker constituents are selected for assay.

Active markers are constituents or groups of constituents which are generally accepted to contribute to the therapeutic activity of an extract.

Analytical markers are constituents or groups of constituents that serve solely for analytical purposes, irrespective of any pharmacological or therapeutic activity which they may be reported to possess.

17. Para fitoterápicos classificados como quantificados e sem monografia no EMA, como definir o range de marcador no extrato?

RESPOSTA GMESP: São necessários estudos clínicos para definir um marcador como padronizado, assim como, para estabelecimento do seu range. Os estudos clínicos podem ser complementados por estudos não clínicos ou dados de literatura.

De modo a orientar o entendimento desse assunto, existe um documento do HMPC, o Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products_en.pdf) onde poderão encontrar algumas orientações gerais. A farmacopeia Europeia tem também um capítulo geral com alguma informação sobre a classificação dos marcadores e extratos (o capítulo 5.23. Monographs on herbal drug extracts (information chapter)).

18. Na norma brasileira era permitida a correção da quantidade de extrato na formulação para obter a quantidade necessária de marcador no produto acabado. De acordo com o EMA, para extratos classificados como quantificados e outros, a quantidade de extrato no produto acabado deve ser fixa. Sendo assim, alguns produtos do portfólio precisarão se adequar à nova proposta, e passarão a ser fabricados com quantidade fixa de extrato. Nestes casos, haverá impacto nas validações analíticas e, conseqüentemente, no controle de qualidade químico. No entanto, a empresa entende que não será necessário refazer a estabilidade do produto, uma vez que está estabilidade já foi demonstrada. O entendimento da empresa está correto?

RESPOSTA GMESP: Já respondido anteriormente.

19. Caso o extrato seja padronizado de acordo com a Monografia descrita na USP, poderemos classificá-lo como padronizado para o Brasil?

RESPOSTA GMESP: Solicitamos que seja dado um caso prático para avaliação, já que a USP não segue essa classificação de extrato padronizado.

De todo modo, do mesmo modo que na EMA, para classificação dos extratos/marcadores/constituintes com atividade terapêutica, não havendo monografia na Farmacopeia Europeia, ou na Brasileira, a qual segue os mesmos princípios, podem ser apresentadas monografias presentes em outras farmacopeias internacionais reconhecidas, juntamente a justificativa técnica.

A monografia apresentada deve seguir os princípios padronizados nas farmacopeias Brasileira e Europeia, tais como as faixas de especificação do marcador/constituente com atividade terapêutica e o modo de obtenção do extrato.

20. Temos dois produtos registrados como Produto Tradicional Fitoterápico. Como não existem monografias em compêndios oficiais ou EMA (por exemplo) e são produtos desenvolvidos pela empresa que existem há mais de 30 anos. Como será a adequação nestes casos?

RESPOSTA GMESP: A empresa irá avaliar os marcadores dos produtos para verificar se pode comprovar (por meio de dados de literatura ou estudos próprios) se as substâncias selecionadas para o controle possuem ou não relação com a atividade terapêutica, ou são responsáveis pela atividade terapêutica.

Se os marcadores atualmente utilizados forem considerados constituintes responsáveis pela atividade terapêutica, nada precisa ser feito.

No caso do marcador ser classificado como ativo ou analítico, o produto precisaria ser ajustado conforme detalhado no Quadro 1.

21. Gostaríamos de confirmar se a adequação ao EMA de produto legado pode ser apenas em relação à classificação do extrato, não necessitando ajuste de posologia ou outros dados de Segurança e eficácia?

RESPOSTA GMESP: A proposta da GMESP era que, para as mudanças relacionadas aos extratos, se a alteração a ser realizada fosse restrita à descrita no quadro 1, não seria

necessária nova comprovação de segurança e eficácia. A empresa deveria apresentar uma justificativa técnica da alteração realizada, justificando as mudanças e faixas adotadas.

Caso a empresa pretenda fazer alterações maiores nos produtos, conforme já discutido anteriormente, pode ser necessária nova comprovação de segurança e eficácia.

22. É viável avaliar a adequação à Monografia do EMA ou deve-se adotar diretamente o FFFB? Qual seria a transitoriedade para a notificação dos produtos contemplados no FFFB?

RESPOSTA GMESP: A notificação é obrigatória apenas para os produtos que sejam passíveis de notificação, conforme já detalhado acima, por seguirem a formulação presente no FFFB e terem monografia de controle de qualidade em farmacopeia oficial reconhecida.

A RDC 26/2014 previa a obrigatoriedade da notificação antes da primeira renovação, mas esses prazos estão sendo rediscutidos.

23. Em se tratando de adequação à Monografia EMA de um produto já registrado, é obrigatório seguir as especificações do IFAV pela EP?

RESPOSTA GMESP: A intenção da GMESP era de que, com a mudança no registro simplificado, não houvesse obrigatoriedade de se ajustar a mono do HMPC/EMA para os produtos já registrados. Para novos produtos que pretenderem seguir o registro simplificado conforme monografia HMPC/EMA, o controle deve ser dado conforme Farmacopeia Europeia, sempre que houver essa previsão na mono HMPC/EMA.

Com a previsão de realização de AIR, essa situação pode ser alterada.

24. Todos os produtos contemplados IN 2/2014 e não contemplados no EMA serão objeto de monografia brasileira? Há alguma preocupação com aqueles de espécies não nativas do Brasil? Ex: Kava, Kava, Isoflavonas, Saw Palmetto e Centella.

RESPOSTA GMESP: Todas as espécies que foram considerados passíveis de manutenção no registro simplificado serão mantidas. A avaliação foi feita por pesquisadores contratados via CNPq e revista pela GMESP.

Kava kava, por exemplo, numa reavaliação feita pelos pesquisadores contratados, não foi considerada apropriada para manutenção no registro simplificado, devidos aos problemas de toxicidade relacionados a alguns de seus extratos. Assim, a Kava possivelmente não será mantida no registro simplificado, porém, a intenção da GMESP era não solicitar mudanças em produtos registrados antes dessa decisão, que não tenham apresentados problemas de farmacovigilância, por terem sido avaliados em momento anterior.

Esclarecemos que o novo registro simplificado passará por consulta pública onde esses pontos poderão ser discutidos.

25. Como seria a avaliação da classificação: quantificado ou outros. Especialmente para quantificados, quais tipos de referências bibliográficas, publicações técnico-científicas são necessárias para concluir por esta classificação? Citações ou menções de que o marcador pode ter relação com a AT são suficientes ou é necessário um estudo comparativo entre marcador e extrato nativo, e consequente avaliação estatística?

RESPOSTA GMESP: Considerando a convergência proposta ao HMPC/EMA, normalmente são utilizados para esta classificação estudos clínicos. Estudos não clínicos e dados de literatura mostrando que a substância tem determinada ação podem também ser considerados. Extratos que não tenham padronização em farmacopeia ou por meio dos estudos supracitados serão classificados como outros.

26. Há algum requerimento adicional previsto para produtos que não estão no EMA, nem no FFFB, relacionado à SE? Há previsão de revisão do enquadramento regulatório para MF ou PTF registrados por pontuação ou mesmo pela regulamentação atual, por meio de levantamento bibliográfico?

RESPOSTA GMESP: Considerando a proposta inicialmente elaborada pela GMESP, não havia intenção de alterar os critérios de comprovação de segurança e eficácia. A proposta de alteração a ser realizada estaria focada nos critérios de fabricação e controle de qualidade.

27. Qual seria a transitoriedade aplicável aos produtos em desenvolvimento?

RESPOSTA GMESP: Precisamos dos dados dos produtos em desenvolvimento solicitados para discutir esse ponto.

28. A posologia prevista no EMA deve ser avaliada sob o ponto de vista do extrato nativo, desconsiderando os excipientes?

RESPOSTA GMESP: Sim. Tanto nas monografias EMA/HMPC, como no registro simplificado publicado como IN 02/214, a posologia, ou a dose diária, é proposta considerando o extrato nativo, sem excipientes.

29. As monografias a serem publicadas para as espécies que atualmente estão na IN 2/2014, porém não estão no EMA, irão abranger as condições dos produtos já regularizados?

RESPOSTA GMESP: As monografias das espécies atualmente presentes na IN 02/2014 e não presentes nas monos HMPC/EMA foram elaboradas por pesquisadores contratados, via CNPq, os quais revisaram a literatura técnico-científica para conclusão dos trabalhos. Foram levantados dados dos produtos registrados, pois foi utilizado o modelo padronizado pelo HMPC/EMA que prevê a inclusão desta informação, porém, apenas produtos com mais de 30 anos no mercado podem embasar dados de segurança e eficácia por tradicionalidade. Informamos adicionalmente que apenas dados de tradicionalidade,

estudos não clínicos e clínicos disponíveis na literatura puderam ser utilizados. Os pesquisadores não tiveram acesso a dados internos dos produtos registrados na Anvisa.

30. No caso de existir nova monografia para, por exemplo, *Mikania glomerata*, a empresa poderá optar entre seguir a monografia ou o FFFB?

RESPOSTA GMESP: Não conseguimos entender completamente o questionamento. Onde existiria nova monografia? No registro simplificado brasileiro ou publicado pela EMA/HMPC? Se for isso a questão, já foi respondido anteriormente.

Formulações passíveis de notificação tem notificação obrigatória, enquanto que o registro simplificado continua como opcional.

31. Entendemos que o maior impacto está relacionado aos produtos que atualmente estão na IN 2/2014 e que teriam que migrar obrigatoriamente para o EMA. Isto porque a IN 2/2014 não possui um detalhamento tão grande em relação aos extratos e no mercado brasileiro temos casos de produtos consolidados (comercializados há mais de 10 anos) que tem suas particularidades de extração de extrato que não se enquadram ao disposto na monografia do EMA. Para esses casos seria necessário revisitar o produto como um todo, desde o desenvolvimento de um novo extrato. Sabe-se que a construção das monografias do EMA é baseada na análise dos produtos do mercado europeu. Seria possível para estes produtos manter as condições hoje praticadas visto que são diferentes dos europeus e que a monografia EMA é construída levando em conta o mercado regional? A empresa entende que a tradicionalidade no Brasil também deve ser levada em consideração.

RESPOSTA GMESP: A tradicionalidade será levada em consideração, mas tradicionalidade, pela definição da RDC 26/2014, trata de 30 anos, do mesmo modo que na EMA. 10 anos não são suficientes para comprovar a tradicionalidade em ambas as legislações.

Esclarecemos que a ideia inicial da GMESP era que não houvesse necessidade de que produtos atualmente registrados tivessem que se adequar às monografias publicadas pelo HMPC/EMA ou ao novo registro simplificado brasileiro, mas esse ponto pode ser rediscutido quando da realização da AIR.

32. Ainda relacionado ao ponto acima, há divergências entre IN 2/2014 e monografia do EMA em relação às indicações. Como esses casos serão tratados? Para produtos que possuíam folheto padrão, poderemos continuar seguindo esse texto visto que existem casos que com a adoção da monografia do EMA haverá perda de indicação e que estamos falando de produtos e indicações consolidadas no mercado nacional?

RESPOSTA GMESP: respondido na questão anterior.

33. Alguns produtos possuem excesso de extrato. Nesses casos a empresa entende que não é necessário reformular esse tipo de produto uma vez que a quantidade já é fixa. Como isso será encarado nos casos em que o extrato do produto será reenquadrado como quantificado ou outros?

RESPOSTA GMESP: Não conseguimos entender completamente essa situação, solicitamos esclarecimento ou exemplificação.

34. Podem existir casos em que a formulação seja pouco concentrada em relação as diretrizes da monografia do EMA, podendo ser necessário ajustes na concentração final do produto. Como isso será encarado pela agência? Poderá ser protocolado através do assunto específico de adequação ou será necessário protocolo de novo registro?

RESPOSTA GMESP: Solicitamos detalhamento da situação para podermos compreender adequadamente o caso. Entendemos que se as mudanças encaixarem-se no previsto no quadro 1, poderia ser utilizado código de assunto específico.

35. Produto com estudo clínico não precisa realmente fazer adequação a nenhuma das necessidades para as novas classificações de extrato (fórmula/ analítico)? Estes seriam casos em que coexistiriam as duas regras (anterior e proposta), visto que a formulação do produto destinada aos estudos clínicos foi desenvolvida considerando a legislação atual onde é permitido/necessário variação do IFAV lote a lote (extrato padronizado pelo conceito atual). Com a nova proposta esse caso teria seu extrato reenquadrado como quantificado e não poderia ter variação do IFAV lote a lote. Qual o entendimento da agência neste sentido?

RESPOSTA GMESP: Esclarecemos que essa situação se aplica apenas aos produtos que tiveram desenvolvimento clínico completo com estudos do próprio produto. Não se aplica a produtos que foram registrados com dados de literatura.

Considerando que o produto foi testado do modo que é atualmente fabricado, não temos como pedir alterações em sua fabricação, as quais alterariam o produto que teve segurança e eficácia clinicamente demonstrada. Caso seja possível comprovar que o marcador atualmente utilizado é responsável pela atividade terapêutica, o mesmo poderia ser classificado como padronizado, não sendo necessária a alteração na quantidade de extrato atualmente adicionada ao produto.

Quando isso não for possível, a proposta inicial, aberta a discussão, é que sejam feitas adequações apenas em bula e rotulagem, sendo criados critérios específicos para a situação, semelhantes às mudanças que serão aplicadas a todos os fitoterápicos.

37. Produto que tem sua segurança comprovada por literatura e estudo clínico com o próprio produto (estudos específicos em decorrência de particularidade do extrato), seriam encarados como produtos com estudo clínico em que não é necessário fazer adequação alguma ou como os demais produtos em que é necessário fazer adequações?

RESPOSTA GMESP: A situação respondida na questão anterior se aplica a produtos que foram avaliados com base em estudos não clínicos e clínicos do produto, sem utilização de dados de literatura.

Produtos registrados com base em dados de literatura seguem a regra geral.

Esclarecemos que, para enquadrar no caso descrito na questão anterior, podem ter sido utilizados dados de literatura para substituir um estudo clínico fase I, por exemplo, mas os estudos clínicos confirmatórios devem ter sido realizados com o próprio produto em discussão.

38. A empresa ficou em dúvida sobre o destino desses produtos já comercializados e que não estão presentes nem no EMA e nem no FFFB. Será excluída a IN2/14 ou ela permanecerá com esses IFAVs?

RESPOSTA GMESP: A IN 02/2014 será republicada. Espécies vegetais que tiverem monografia publicada pelo HMPC/EMA passarão a seguir o texto dessas monografias.

Para as espécies que não tiverem monografia HMPC/EMA, foi elaborada nova monografia de registro simplificado nos moldes do HMPC/EMA.

Serão excluídas apenas espécies que foram consideradas, pelos pesquisadores contratados e GMESP, não mais aptas para estarem no registro simplificado, seja por situações de dúvidas quanto à sua segurança, incorreção quanto a sua classificação, ou ainda, por que não apresentavam todos os requisitos de qualidade, segurança e eficácia exigidos na legislação atual.

Sindusfarma

Conforme solicitado encaminhamos as contribuições recebidas.

Primeiramente gostaria de contextualizar que seguimos a orientação desta Gerência e convidamos nossos associados para explicar a proposta, contando com a participação de

pessoas conhecedoras do tema que já acompanhavam o assunto desde as primeiras discussões. Para esta reunião compareceram 73 participantes de 32 empresas diferentes.

A principal preocupação certamente é o prazo que será adotado para adequação, entretanto, outro ponto importante observado foi em relação à possível redução de indicações já aprovadas e utilizadas pelas empresas. A preocupação também é ter que redesenvolver produtos registrados pela IN 02/14 para adequar ao FFFB ou EMA.

RESPOSTA GMESP: A proposta inicial da GMESP é que não seria necessário mudar as indicações terapêuticas para as adequações relacionadas à mudança no registro simplificado. Essa proposta foi pensada para reduzir o impacto das mudanças nos produtos já autorizados, mas é necessário observar que a RDC 26/2014 já tem a previsão da adequação dos produtos quando modificado o registro simplificado, o qual está sendo alterado por meio de procedimento público. Assim, a previsão da mudança já existia. Quando se opta pelo registro simplificado, já é previsto em norma que são necessárias adequações quando republicada a lista de registro simplificado, sendo uma opção da empresa segui-lo ou utilizar outros mecanismos possíveis de comprovação de segurança e eficácia.

Não existe a previsão de que produtos sejam redesenvolvidos para serem notificados. Só podem ser notificados produtos que tenham a formulação prevista no FFFB. Neste caso, como a RDC 26/2014 prevê que o produto tem que seguir as informações padronizadas no FFFB, podem ocorrer mudanças de indicações, mas essa era uma situação já prevista na RDC 26/2014 e que pôde ser explorada por meio da CP que deu origem à 2ª edição do FFFB.

Produtos passíveis de notificação poderão ter que passar por alterações, do mesmo modo que qualquer outro fitoterápico, relacionadas às mudanças nos extratos.

Essas situações inicialmente propostas precisarão ser confirmadas quando da realização da AIR.

É necessário esclarecer o entendimento de que poderia ser notificado uma forma farmacêutica diferente de um produto presente no FFFB. Exemplifico com a possibilidade de notificar um comprimido de alcachofra e não somente cápsula de alcachofra. Sabemos

que preferencialmente são manipuladas cápsulas mas, a produção industrial preferencialmente elege os comprimidos.

RESPOSTA GMESP: Não é possível, como já detalhado anteriormente.

Preocupa às empresas a exclusão da IN e a abordagem integral da monografia EMA. Tipo de extração e posologia estabelecidos no mercado europeu. Poderia ser adaptado para um extrato nacional.

Certamente a proposta auxiliará as empresas que desejam trazer novos produtos mas, pode ter um impacto importante para os produtos já regularizados. Poderia ser aceito conceito de tradicionalidade de uso para a manutenção?

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

Outra situação apresentada foram os casos em que a planta não está inscrita na EMA ou no FFFB, ou está inscrita no FFFB mas, não consta na Farmacopeia como por exemplo guaco. Como enquadrar estes produtos que estão há bastante tempo no mercado.

RESPOSTA GMESP: Solicitamos esclarecer melhor a situação e a qual mudança está relacionada. Se for em relação à mudança dos extratos, os mesmos teriam que ser ajustados conforme detalhado no quadro 1.

Algumas empresas enviaram informações mais detalhadas que reproduzo abaixo:

EMPRESA 1

- Entendemos que o maior impacto está relacionado aos produtos que atualmente estão na IN 02 e que teriam que migrar obrigatoriamente para o EMA. Isto porque a IN 02 não possui um detalhamento tão grande em relação aos extratos e no mercado brasileiro temos casos de produtos consolidados (comercializados há mais de 10 anos) que tem suas particularidades de extração de extrato que não se enquadram ao disposto na monografia do EMA. Para esses casos seria necessário revisitar o produto como um todo, desde o desenvolvimento de um novo extrato. Sabe-se que a construção das monografias do EMA é baseada na análise dos produtos do mercado europeu. Seria possível para estes produtos manter as condições hoje praticadas visto que são diferentes dos europeus e que a monografia EMA é construída levando em conta o mercado regional? A empresa entende que a tradicionalidade no Brasil também deve ser levada em consideração.

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Ainda relacionado ao ponto acima, há divergências entre IN 02 e monografia do EMA em relação às indicações. Como esses casos serão tratados? Para produtos que possuíam folheto padrão, poderemos continuar seguindo esse texto visto que existem casos que com a adoção da monografia do EMA haverá perda de indicação e que estamos falando de produtos e indicações consolidadas no mercado nacional?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Alguns produtos possuem excesso de extrato. Nesses casos a empresa entende que não é necessário reformular esse tipo de produto uma vez que a quantidade já é fixa. Como isso será encarado nos casos em que o extrato do produto será reenquadrado como quantificado ou outros?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Podem existir casos em que a formulação seja pouco concentrada em relação as diretrizes da monografia do EMA, podendo ser necessário ajustes na concentração final do produto. Como isso será encarado pela agência? Poderá ser protocolado através do assunto específico de adequação ou será necessário protocolo de novo registro?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Produto com estudo clínico não precisa realmente fazer adequação a nenhuma das necessidades para as novas classificações de extrato (fórmula/ analítico)? Estes seriam casos em que coexistiriam as duas regras (anterior e proposta) visto que a formulação do produto destinada aos estudos clínicos foi desenvolvida considerando a legislação atual onde é permitido/necessário variação do IFAV lote a lote (extrato padronizado pelo conceito atual). Com a nova proposta esse caso teria seu extrato reenquadrado como quantificado e não poderia ter variação do IFAV lote a lote. Qual o entendimento da agência neste sentido?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Produto que tem sua segurança comprovada por literatura e estudo clinico com o próprio produto (estudos específicos em decorrência de particularidade do extrato), seriam encarados como produtos com estudo clínico em que não é necessário fazer adequação alguma ou como os demais produtos em que é necessário fazer adequações?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

EMPRESA 2	Produto 1
Extrato presente no EMA	Sim
Categoria no EMA	PTF

Categoria atual	Medicamento fitoterápico - sob prescrição
Impacto regulatório (possíveis alterações	Extrato; posologia

Produto em portfólio	8
Quantidade de IFAVs	10
Em exigência	0
Em adequação	1
Em desenvolvimento	1
Produto em portfólio que precisará de uma readequação mais simples com a nova proposta:	1
Produto em portfólio que precisará de uma readequação mais complexa com a nova proposta	7

RESPOSTA GMESP: O quadro foi adicionado à apresentação com o texto:

- O registro simplificado passará por CP.
- Não havia intenção de obrigar o ajuste ao novo registro simplificado
- Quem quiser mudar, poderá mudar.

Esse entendimento inicial pode ser modificado quando da realização da AIR.

EMPRESA 3

Além de reforçar a colocação sobre IFAV *Mikania glomerata* (guaco), citado durante a reunião, também sofrerá sério impacto regulatório em um dos nossos produtos mais tradicionais, a base de extrato de *Melissa officinalis*, pois a monografia EMA não traz a utilização de derivado vegetal extrato seco, que hoje é utilizado pela empresa para a

produção de seu PTF, e a alteração para outro derivado não traz garantia, de que o mesmo estará disponível pelos fabricantes de IFAV.

RESPOSTA GMESP: A proposta inicial da GMESP é que só faria adequação ao EMA quem o quiser, mas essa situação pode ser modificada. Isso ocorreria apenas para minimizar os impactos das mudanças concomitantes previstas. Mas, como já colocado anteriormente, para quem segue o registro simplificado, já existe a previsão de adequação na RDC 26/2014 a cada vez que ocorra atualização das listas de registro simplificado.

No caso específico, conforme atualmente previsto na RDC 26/2014, Art. 71, é preciso observar que o produto não seguiria mais o registro simplificado, podendo ser necessária a apresentação de dados adicionais de segurança e eficácia/efetividade para manutenção do registro.

EMPRESA 4

- ✓ produtos em desenvolvimento;

- A necessidade de classificação do extrato impactará na parte analítica (minimamente na necessidade de revalidação analítica) e também farmacotécnica (possível necessidade de redesenvolvimento total do IFAV e produto: nesse caso, inclusive a parte analítica necessitará ser redesenvolvida);

- ✓ produtos atualmente em desenvolvimento com estudos clínicos em andamento e que sofrerão impactos com a nova classificação:

Principais dúvidas:

- Qual será o checklist de documentação para o peticionamento de adequação do CQ dos produtos atualmente registrados? E para os produtos que necessitarão de redesenvolvimento completo?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Sobre as adequações que serão necessárias à rotulagem: a RDC 26/2014 ou a RDC 71/2009 passarão a possuir as diretrizes de declaração das informações sobre IFAV, marcadores, concentração, etc. para adequação após a mudança da norma?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- No caso de droga vegetal ou IFAV presente tanto no FFFB quanto nas monografias da EMA: será possível seguir as monografias da EMA ou obrigatoriamente deverá ser seguido o FFFB?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- O mesmo entendimento para a classificação dos IFAV de produtos com segurança e eficácia comprovados por meio da tradicionalidade ou por estudos clínicos (“IFAV padronizado mas marcador analítico”) também será válido para produtos com estudo clínico atualmente em desenvolvimento e que se encontram nessa mesma situação?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Caso o FFFB não cite a forma farmacêutica de produto e só cite o IFAV: será permitido desenvolver um produto utilizando o derivado citado no FFFB e notifica-lo?

Ex: - Mikania glomerata não cita xarope e só cita tintura: poderá ser notificado um xarope dessa espécie usando a tintura presente no FFFB?

Nota: a IN 02/2014 citava a espécie.

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- No caso do FFFB não citar a forma farmacêutica desejada pela empresa, poderá ser notificada outra forma farmacêutica, mas usando a diretriz de formulação e IFAV presente no FFFB?

Ex: - Cynara scolymus não cita comprimidos e só cita cápsula com derivado: poderá ser notificado um comprimido dessa espécie usando a formulação de cápsulas citada no FFFB?

Nota: a IN 02/2014 não citava a forma farmacêutica, fato que dava maior liberdade para as empresas durante o desenvolvimento dos produtos.

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- Durante a primeira reunião foi citado que os produtos atualmente registrados pela IN 02/2014 poderão, em um primeiro momento, adequar “apenas” a classificação do extrato e a questão do CQ, não sendo necessário neste primeiro momento realizar alterações em relação à segurança e eficácia: isso quer dizer que a empresa necessitará realizar 2 peticionamentos? O primeiro para classificar o IFAV e realizar as adequações ao CQ e o segundo para efetuar os eventuais

trabalhos para adequação do produto (redesenvolvimento de IFAV, ajuste de posologia, redesenvolvimento de métodos analíticos, etc.)? Em caso afirmativo, não seria mais plausível realizar-se todas as adequações necessárias de uma só vez dentro do prazo que será estabelecido?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- No caso da empresa desejar realizar peticionamento pós-registro durante o período de adequação que será dado (Ex: alteração de ESP e método analítico, inclusão de novo fornecedor de IFAV, nova concentração ou nova forma farmacêutica): esses peticionamentos poderão ser realizados antes da adequação definitiva do produto ao FFFB/monografias EMA (Ex: produtos que necessitem redesenvolver o IFAV ou formulação) ou não serão permitidos peticionamentos pós-registro antes que a empresa realize a adequação do produto?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

- No caso de peticionamentos pós-registro que sejam impactados pelo novo conceito: como ficará a questão dos prazos para peticionamento? Seguirá os mesmos prazos que serão estabelecidos para o peticionamento de registro ou notificação de novos produtos atualmente em desenvolvimento?

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

Diante de todos pontos destacados questionamos se poderiam enviar a versão do guia atualizado (principalmente as partes relacionadas às atualizações da IN 04/2014 relacionadas à equivalência de extratos, extratos excipientes e registro simplificado de associações) para as empresas analisarem previamente.

RESPOSTA GMESP: Já anteriormente respondido.

Recebemos algumas contribuições relacionadas ao prazo mas, acredito que podemos discutir após a avaliação dos comentários apresentados acima e no anexo.

Agradecemos novamente a oportunidade e permanecemos à disposição.

Empresa 1 – pior caso

Item	QME	Condição proposta	Comentários e justificativas
Extrato	c) liquid extract (D.R. 1:1) extraction solvent ethanol 25% v/v d) liquid extract (D.R. 1:1) extraction solvent ethanol 45% v/v e) liquid extract (D.R. 1:1.5) extraction solvent ethanol 60% v/v f) liquid extract (D.R. 1:1) extraction solvent ethanol 25% v/v g) liquid extract (D.R. 1:1) extraction solvent ethanol 75% v/v h) liquid extract (D.R. 1:2.5-4:2) extraction solvent ethanol 40% v/v + glycerol (20% v/v) + Water (11.8 + 3 + 7.9)	Não se adequa ao disposto no IMA	Necessidade de adequação do extrato - outro droga vegetal/estrato e percentual de solvente extrator - Desenvolver nova formulação ou novo estrato
Indicação	Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep	É indicado para o tratamento da ansiedade leve, como estado de irritabilidade, agitação ansiosa, tratamento da ansiedade e desconforto da ansiedade.	Fora das indicações de tratamento de ansiedade leve e desconforto da ansiedade.
Dosagem	c) liquid extract: 2-4 ml, up to 4 times daily d) liquid extract: 2 ml, up to 3 times daily e) liquid extract: 2 ml, 3-5 times daily f) liquid extract: 2.5-2 ml, up to 4 times daily g) liquid extract: 2 ml up to 3 times daily h) liquid extract: 0.2-0.4 ml, up to 3 times daily, adolescents & 3 times daily	Ingerir 10 ml de solução, 2 a 3 vezes ao dia - quantidade de 0,2 ml de extrato em 10 ml de formulação	Necessidade de adequação de posologia/concentração do produto

Quadro adicionado na apresentação com o texto:

- A intenção inicial, como já discutido anteriormente, é que não seria solicitado que os produtos atualmente registrados se adequem às monografias HMPC/EMA, mas isso pode mudar durante a realização da AIR; registro simplificado não constitui direito adquirido, há a previsão na RDC 26/2014 de necessidade de mudanças dos produtos quando de sua republicação.
- Na adequação dos extratos, não devem ser feitas mudanças maiores, como a inclusão de outros extratos ou fabricantes, apenas alterações relacionadas à mistura de lotes ou diluição com excipientes (para extratos padronizados e outros), e a quantidade de extrato que será variável (para extratos padronizados), conforme detalhado no Quadro 1;
- Quem quiser fazer a alteração para adequação a mono HMPC/EMA, poderá, mas, neste caso, é necessária a adequação completa.

Empresa 1 – pior caso

	EMA	Condição registrada	Necessidade de alteração
Firmada	Extrato deve ser constante (substância ou/ou/quantidade)	Ajustar/retirar compostos na fórmula	Necessário remover o compressor para manter a quantidade do extrato fixo. (se ocorrência da presença pode ser necessárias alterações adicionais não é possível definir a magnitude de alteração da fórmula com definição do tipo de extrato)
Analisa	Método conforme EP	Método alterado da EP	Necessário adequação aos testes de especificação do IFAV o produto acabado conforme métodos de testes do novo extrato a ser desenvolvido pela fabricante

Quadro adicionado na apresentação com o texto:

- É necessário que as empresas avaliem qual o tipo dos extratos presentes no produto conforme nova classificação.
- Neste momento inicial, possivelmente, ficarão como padronizados e quantificados apenas os extratos já estabelecidos em farmacopeias oficiais reconhecidas.
- Cada tipo de extrato deverá ser ajustado conforme proposto no Quadro 1.

2º e-mail SINDUSFARMA

Em tempo, peço desculpas mas, recebemos mais uma contribuição

EMPRESA 5

A empresa possui 17 fitoterápicos em no seu portfólio, destes 80% são registrados pela IN2. Destes 17 produtos, 7 passariam por redesenvolvimento para atender as novas normas. Somente 2 estariam adequados ao EMA já. E o restante passaria por ajustes de rotulagens, bulas ou controle de qualidade. Há casos críticos que preocupam pois não se sabe como e se seria possível reenquadrar o produto, por exemplo o IFAV *Mikania glomerata* Spreng que não tem monografia no EMA ou no FFFB. Outro exemplo é o *Salix alba* L. em que essa espécie vegetal não está presente nem no EMA e nem na FFFB, somente outras espécies de *Salix* constam. E há casos em que a forma farmacêutica atual do fitoterápico não está contemplada no EMA ou FFFB, como é o caso do *Peumus boldus* Molina. Também preocupa a perda de indicação terapêutica ao adequar-se ao EMA, como

o caso da *Passiflora incarnata* L. que perderia a indicação para ansiedade pois não consta na monografia do EMA.

RESPOSTA GMESP, agradecemos os casos enviados e discutimos individualmente as situações apresentadas:

IFAV *Mikania glomerata* Spreng que não tem monografia no EMA ou no FFFB.

RESPOSTA GMESP: *M. glomerata* tem mono no FFFB, porém, não em farmacopeia oficial reconhecida, e por isso não poderá ser notificado.

Os extratos obtidos de *M. glomerata* possivelmente serão enquadrados como outros, e terão que fazer os ajustes necessários a este tipo de extrato.

As adequações ao registro simplificado já foram discutidas em questões anteriores.

Outro exemplo é o *Salix alba* L. em que essa espécie vegetal não está presente nem no EMA e nem na FFFB, somente outras espécies de *Salix* constam.

RESPOSTA GMESP: *Salix alba* sozinha não tem mono no FFFB e por isso não poderá ser notificada.

Os extratos obtidos de *Salix alba* possivelmente serão enquadrados como outros, já que as associações estão nas farmacopeias oficiais reconhecidas como outros, e terão que fazer os ajustes necessários a este tipo de extrato.

O registro simplificado hoje (IN 02/2014) já está com a associação de espécies: *Salix alba* L., *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L., assim como o FFFB.

As adequações ao registro simplificado já foram discutidas em questões anteriores.

E há casos em que a forma farmacêutica atual do fitoterápico não está contemplada no EMA ou FFFB, como é o caso do *Peumus boldus* Molina.

RESPOSTA GMESP: Se não tem a FF no FFFB, não poderá ser notificado.

Os extratos obtidos de *Peumus boldus* serão enquadrados como outros, já que se encontra como outros nas farmacopeias oficiais reconhecidas, sendo necessário o ajuste para adequação a este tipo de extrato.

As adequações ao registro simplificado já foram discutidas em questões anteriores.

Também preocupa a perda de indicação terapêutica ao adequar-se ao EMA, como o caso da *Passiflora incarnata* L. que perderia a indicação para ansiedade pois não consta na monografia do EMA.

RESPOSTA GMESP: Conforme colocado na reunião 23/04/2021, não havia intenção inicial da GMESP em solicitar alterações relacionadas à mudança no registro simplificado para os produtos já registrados, mas isso será rediscutido quando da realização da AIR. Já há a previsão na RDC 26/2014 de adequação quando da republicação do registro simplificado, conforme discutido anteriormente.

Conforme RDC 26/2014: *Quando da atualização das listas de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, empresas que possuam fitoterápicos registrados contendo espécies que sofreram modificações que impliquem necessidade de novo desenvolvimento de produto e/ou nova metodologia analítica e/ou nova validação e/ou novo estudo de estabilidade terão um prazo de até três anos para adequação, prazo esse contado a partir da data de publicação da alteração dessas listas, nas seguintes condições: I – para as petições já protocoladas na Anvisa ou que venham a ser protocoladas em até um ano da publicação das listas de registro simplificado; II – para produtos já registrados que venham a ter renovações a ser peticionadas em até três anos de publicação das listas de registro simplificado, nos termos do Parágrafo 2º do art. 8º do Decreto nº 8.077/2013; § 1º - As demais petições não citadas nos Incisos I e II devem ser protocoladas adequadas ao disposto nas listas de registro simplificado de*

medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos atualizadas. § 2º Ao fim do período descrito nos Incisos I e II, caso a alteração não tenha sido implementada, será publicado o indeferimento do registro do produto. § 3º A adequação prevista nos Incisos I e II pode ocorrer antes desse prazo a critério da empresa. § 4º Nos casos particulares em que for detectado risco sanitário os prazos poderão ser alterados por decisão da Anvisa.

A empresa tem 3 fitoterápicos em fase de desenvolvimento, e todos passariam por redesenvolvimento completo para adequação à proposta de revisão da IN4/14.

A empresa ficou em dúvida sobre o destino desses produtos já comercializados e que não estão presentes nem no EMA e nem no FFFB. Será excluída a IN2/14 ou ela permanecerá com esses IFAVs?

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente

ABIQUIF E ABIFINA

Assunto: mudanças propostas para a regulação de fitoterápicos no Brasil, apresentadas pela GMESP em reunião realizada no dia 23/04/2021.

Prezado gerente da GMESP,

A Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi) e Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA), vem respeitosamente através deste ofício, apresentar o posicionamento das entidades acima citadas acerca das mudanças propostas pela GMESP para a regulação de fitoterápicos no Brasil que foram apresentadas para as entidades representativas do setor regulado na reunião do dia 23/04/2021.

Cabe pontuar que embora a GMESP tenha informado na reunião supracitada que as mudanças propostas para fitoterápicos já estão sendo trabalhadas na Anvisa, desde 2006 junto ao setor regulado, especialmente as relacionadas à Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), essa foi a primeira vez que a Abiquifi foi convidada e teve conhecimento sobre esta discussão. A Abiquifi e Abifina reforçam que são

favoráveis ao processo de convergência regulatória com a legislação internacional de fitoterápicos, bem como apoiam a adoção do modelo atualmente publicado pela EMA/HMPC, o qual já é reconhecido como registro simplificado no Brasil pela RDC nº 26/2014.

RESPOSTA GMESP: Esclarecemos que, em todo o processo de discussão das regulamentações de registro e notificação de fitoterápicos que vem ocorrendo na Anvisa, todas as Associações do setor regulado que atuem diretamente na discussão de regulamentação de fitoterápicos, ou que demonstraram interesse em participar, foram incluídas nas discussões.

O convite para essas discussões não partiu inicialmente da GMESP, mas sim, das Associações. A ABIQUIF não tinha demonstrado interesse anterior nas participações, embora tenham ocorrido vários eventos públicos a partir dessas parcerias. Tão logo demonstrou interesse na participação, A ABIQUIF foi adicionada ao grupo de discussão.

Todavia entendemos que como se trata de uma mudança de conceitos de controle de extratos, esta alteração trará impacto na fabricação de 100% do portfólio das empresas produtoras de IFAV instaladas no Brasil, bem como dos IFAV e produtos fitoterápicos que já estão em desenvolvimento no nosso país, além disso, esta alteração também trará impacto no controle de qualidade dos fitoterápicos já regularizados junto à Anvisa.

Desta forma, a Abiquifi e Abifina entendem que é imprescindível que antes da vigência desta alteração, seja feita Análise de Impacto Regulatório – AIR e realizada consulta pública, para mensurar a totalidade do impacto que a alteração da produção e controle da qualidade dos derivados vegetais trará para as empresas fabricantes de IFAV do Brasil, bem como para que as empresas farmacêuticas tenham tempo hábil para avaliar o real impacto em todos os produtos fitoterápicos que já estão registrados na Anvisa e que já comprovaram sua qualidade, segurança e eficácia em consonância com normativas sanitárias vigentes da Agência.

RESPOSTA GMESP: agradecemos a sugestão e entendemos que esse seria o melhor caminho para todos. A discussão iniciou-se porque a GMESP pretendia republicar a IN 04/2014, seguindo todo o procedimento previsto nas Boas práticas regulatórias, mas, nesse processo de discussão, foi verificada a necessidade de alterações pontuais na RDC

26/2014, incluindo nela conceitos já presentes na FB 6, a qual também passou por consulta pública.

A proposta de publicação de consulta pública apenas do guia foi feita para acolher pedido do setor regulado de mudança mais breve possível nas normativas brasileiras para o modelo europeu, já incorporado na FB 6 desde 2019.

Para a Anvisa, o processo de republicação por meio de consulta pública e amplo debate mostra-se mais adequado, pois permitirá a inclusão/alteração, de itens atualmente não previstos ou bem regulamentados na RDC 26/2014.

A Abiquifi e Abifina elucidam que para que o setor regulado consiga fazer uma análise minuciosa dos impactos da alteração proposta no legado dos produtos fitoterápicos já regularizados na Agência, é essencial que seja disponibilizado previamente pela Anvisa a minuta contendo a proposta integral do Guia, para que assim seja possível sugerirmos um prazo de transitoriedade que não inviabilize a fabricação dos produtos já registrados. Cabe ainda destacar que o novo conceito de controle de IFAV, traz novas obrigações, requerimentos e especificações, dessa forma, faz-se necessário que a proposta em questão passe pelo rito de Consulta Pública, conforme preconizado na Portaria PT nº 162/21, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Por meio desse instrumento regulatório, todos os elos envolvidos no tema, incluindo os fabricantes de IFAV, que não estão afiliados a nenhuma associação do setor produtivo, e todo o setor regulado e sociedade civil, poderão se manifestar e contribuir sobre o referido ato normativo, que é de alto impacto para o legado de fitoterápicos do Brasil.

Além disso, com as contribuições advindas da Consulta Pública, a normativa estará orientada e subsidiada por evidências, de maneira robusta e transparente, trazendo previsibilidade regulatória para sua implementação, tornando-se, portanto, tangível. Ademais, a Diretoria Colegiada da Anvisa poderá ter uma decisão mais assertiva sobre o ato normativo, pois estará composto por todos os subsídios relevantes.

A Abiquifi e Abifina ressaltam que são favoráveis a ampliação da notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), conforme a publicação do segundo suplemento do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB), que poderá contribuir para a de modo a facilitar a entrada de novos produtos no mercado de forma mais célere, porém considerando que de acordo com a RDC nº 26/2014, somente será permitida a notificação

como PTF daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do FFFB e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, caso a publicação do guia aconteça sem análise de impacto regulatório e consulta pública com vigência iniciando em agosto de 2021, as empresas de IFAV instaladas no Brasil serão prejudicadas, visto que não terão tempo hábil para adequar seus extratos ao novo conceito europeu, havendo ainda favorecimento das empresas fabricantes de extratos da Europa, fator que aumentará ainda mais a dependência do Brasil por insumos importados.

RESPOSTA GMESP: os conceitos modificados relacionados aos extratos já foram discutidos quando da publicação da FB 6 e já são vigentes no país. As empresas nacionais já precisariam estar se adequando. Essa discussão tinha que ter sido feita previamente quando da CP que resultou na FB 6. O FFFB também teve um longo processo de construção e discussão pública. O guia de fitoterápicos passará por consulta pública, a única coisa que não passaria, de acordo com a proposta inicial, seria a RDC 26/2014, já que seria feita apenas a consolidação da norma com conceitos já discutidos em outras normas publicadas pela Anvisa.

Por se tratar de uma parte importante na produção de produtos fitoterápicos, a adequação dos IFAV trará impacto também para a cadeia farmacêutica, que em algumas situações identificará a necessidade de revisão total, desde a concepção do mesmo, além de perda de indicação terapêutica para produtos e indicações já consolidadas no mercado nacional. A Abiquifi e Abifina reforçam que para que haja redução da dependência na importação de IFAs é preciso um esforço conjunto, com participação do governo e da iniciativa privada e exigirá uma regulação sanitária que traga isonomia regulatória e fomenta o uso de Insumos Farmacêuticos Ativos fabricados no Brasil, a fim de fortalecer o setor e diminuir a dependência brasileira na pesquisa, desenvolvimento e fabricação de novos insumos.

RESPOSTA GMESP: Adequações ao registro simplificado já são previstas na RDC 26/2014 quando de sua republicação, conforme anteriormente já detalhado. Essa situação é que, principalmente, poderá trazer alterações de indicações já aprovadas, não a alteração prevista para os extratos, a qual faz parte de um processo solicitado pelo setor regulado.

Ademais, considerando que a GMESP informou que as espécies que estejam presentes tanto na EMA, como na IN nº 02/2014, terão as monografias excluídas na IN nº 02/2014, ficando com o texto padronizado pela EMA/HMPC, há risco de descontinuidade na fabricação destes fitoterápicos que não estejam presentes no FFFB e EMA, visto que as empresas farmacêuticas terão custos com redesenvolvimento de produtos que já estão no mercado, ficando evidenciado que existe necessidade de consulta pública tanto para o novo registro simplificado, como para alteração do Guia, INº 4/2014, para mensuração de todos impactos regulatórios.

RESPOSTA GMESP: Haverá consulta pública para o novo registro simplificado e já houve consulta pública com ampla discussão para publicação da 2ª edição do FFFB, assim como para a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira. Mudanças nos produtos registrados quando ocorre atualização das listas de registro simplificado já estão previstas na RDC 26/2014, conforme já discutido anteriormente. Quem opta por essa via de registro, já sabe que pode haver necessidade de mudança do produto no caso de atualização das listas de registro simplificado, conforme detalhado no Art. 72 da RDC 26/2014.

Também haverá consulta pública para ampla discussão do novo guia de fitoterápicos. O único ponto que se propôs não haver consulta pública foi nas alterações pontuais da RDC 26/2014, de modo que, quem quisesse implementar imediatamente as novas prerrogativas de fabricação e controle, assim já o pudesse. E mesmo assim, os pontos que seriam alterados na RDC 26/2014 já tiveram oportunidade de discussão quando da consulta pública da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, pois os novos conceitos já constam deste documento. Deste modo, não estava se propondo nenhuma mudança sem a devida discussão pública.

E, mais uma vez, colocamos que a alteração dos extratos para o modelo europeu, já incorporado à legislação brasileira, é uma solicitação do setor regulado, após vários anos de discussão técnica, não tendo partido da Anvisa. Estamos trabalhando nesse sentido por entender que seria um modelo mais adequado e favoreceria o mercado brasileiro de fitoterápicos.

Cabe destacar que embora os novos conceitos já tenham sido incorporados à Farmacopeia Brasileira, fazendo parte de um processo que engloba atualização de diferentes normativas, é vital estabelecer um prazo de transitoriedade que possibilite a adequação

dos IFAV fabricados no Brasil antes da vigência do novo conceito de extratos, a fim de possibilitar prazo para a adequação dos extratos que já são fabricados no Brasil e possibilitar que estes já estejam disponíveis no mercado brasileiro no momento de vigência das normas, não penalizando assim os produtores brasileiros que fabricam os extratos e os produtores de fitoterápicos conforme legislação vigente da própria Anvisa, fator que evitará ainda favorecimento para os fabricantes de IFAV europeus e monopólio de mercado por um período de tempo.

RESPOSTA GMESP: a GMESP está promovendo essas reuniões com o setor regulado exatamente para estabelecer o prazo de transição e a melhor forma de implementar a mudança com os menores impactos possíveis.

Por isso foram pedidos casos concretos para discussão e informações das fases e prazos dos produtos em desenvolvimento, para que se possa ter uma melhor previsibilidade do tempo necessário, porém, não recebemos muitas informações neste sentido.

Diante do exposto, a Abiquifi e Abifina ressaltam mais uma vez ser fundamental que a minuta proposta siga o rito de consulta pública antes de sua publicação oficial, para que assim os impactos possam ser discutidos de forma mais minuciosa, transparente e abrangente, a fim de evitar mensuração insuficiente do impacto regulatório, visto que se o prazo de transitoriedade e vigência da norma publicado for insuficiente para adequação dos IFAV e legado de produtos fitoterápicos, poderá haver inviabilidade na continuação da operação no Brasil de empresas produtoras de IFAV, bem como poderá haver descontinuidade de fabricação de produtos fitoterápicos já registrados na Anvisa.

Por fim, de modo que todo setor farmacêutico e farmoquímico possa entender melhor as mudanças advindas da alteração dos conceitos para o modelo de regulação europeu dos extratos, a Abiquifi e Abifina sugere que a GMESP apresente na reunião do dia 14/05/2021, a minuta do guia, para que assim todo o setor tenha ciência do teor deste documento e possam esclarecer dúvidas, a fim de permitir que as empresas consigam avaliar o real impacto em seus portfólios e propor um prazo de transitoriedade satisfatório.

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

Abifina sozinha

A ABIFINA agradece a discussão que aconteceu no dia 23 de abril e a possibilidade de trazer alguns encaminhamentos propostos.

Em anexo, segue algumas dúvidas específicas do setor de medicamentos, área que também temos empresas associadas. Ressalto que, ao final do documento, será possível conhecer a avaliação de uma empresa e a situação de seu produto no momento da migração regulatória.

Vocês também receberam a pouco, uma contribuição também nossa mas conjunta entre os setores que representam as empresas de Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal.

Por termos esta característica setorial, a GMESP terá acesso ao entendimento dos dois envolvidos no tema: produtor nacional de IFAV e de medicamento fitoterápico.

Obrigada pela oportunidade de debate e nos colocamos a disposição.

A Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades – ABIFINA, vem contribuir nas discussões quanto a mudanças propostas para a regulação de fitoterápicos no Brasil.

Destacamos de forma complementar, a seguir, as dúvidas e dificuldades encontradas pelas empresas associadas do setor de medicamentos fitoterápicos e a necessidade de mais discussões sobre esta proposta:

1) As empresas relatam que há preocupação com os produtos consolidados e comercializados há mais de 10 anos no mercado brasileiro, que tem suas particularidades de extração de extrato que não se enquadram ao disposto na monografia do EMA. Especificamente para esses casos, seria necessário revisar o produto como um todo, desde o desenvolvimento de um novo extrato;

RESPOSTA GMESP: esta é nossa maior preocupação e por isso estão sendo feitas essas reuniões conjuntas de modo que o impacto possa ser o menor possível para a Anvisa e para o setor regulado.

Por outro lado, entendemos que essas preocupações precisariam ter sido pensadas desde que se iniciou o pedido de alteração dos conceitos de fabricação e controle de extratos.

2) Sabe-se que a construção das monografias do EMA é baseada na análise dos produtos do mercado europeu e que a tradicionalidade no Brasil também deve ser levada em consideração, dado o mercado regional brasileiro e suas particularidades;

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

3) As empresas relatam que há divergências entre IN 02 e monografia do EMA em relação às indicações e que existem casos que, com a adoção da monografia do EMA, haja perda de indicação terapêutica;

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

4) Alguns produtos possuem excesso de extrato. Nesses casos a empresa entende que não é necessário reformular esse tipo de produto uma vez que a quantidade já é fixa. Como isso será observado para os casos em que extrato do produto seja reenquadrado como quantificado ou outros?

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

5) Em algumas situações, a formulação é pouco concentrada em relação as diretrizes da monografia do EMA, podendo ser necessário ajustes na concentração final do produto. Poderá ser protocolado através do assunto específico de adequação ou será necessário protocolo de novo registro?

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

6) As empresas gostariam de esclarecimentos com relação à produtos com estudo clínico. Estes não necessitarão de adequação a nenhuma das necessidades para as novas classificações de extrato (fórmula/ analítico)? Estes seriam casos em que coexistiriam as duas regras (anterior e proposta) visto que a formulação do produto destinada aos estudos clínicos foi desenvolvida considerando a legislação atual onde é permitido/necessário variação do IFAV lote a lote (extrato padronizado pelo conceito atual). Com a nova

proposta esse caso teria seu extrato reenquadrado como quantificado e não poderia ter variação do IFAV lote a lote. Qual o entendimento da agência neste sentido?

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

7) Um dado produto que tem sua segurança comprovada por literatura e estudo clínico com o próprio produto (estudos específicos em decorrência de particularidade do extrato), seriam encarados como produtos com estudo clínico em que não é necessário fazer adequação alguma ou como os demais produtos em que é necessário fazer adequações?

RESPOSTA GMESP: já respondido anteriormente.

A seguir, compartilhamos a avaliação de uma empresa e a situação de seu produto no momento da migração de Instrução Normativa nº 2 para EMA. Neste cenário, a empresa identificou a necessidade de revisão total do produto, desde o desenvolvimento de novo extrato. Conforme prazos internos de adequação, haveria necessidade de um prazo de pelo menos 50 meses de adequação apenas para este produto. (figura 1, abaixo)

RESPOSTA GMESP: se a adequação aqui tratada é sobre adequação à monografia de registro simplificado conforme EMA/HMPC, a situação já foi debatida nos itens anteriores.

A adequação, sempre que republicado o registro simplificado, já é prevista na RDC 26/2014, Art. 72.

Adicionalmente, o mesmo exercício de avaliação foi feito, mas em um produto sob forma de registro suportado por literatura científica e a empresa identificou que será necessário adequação de produção e analítica, com prazo interno de 30 meses. (figura 2, abaixo)

RESPOSTA GMESP: o prazo informado estaria dentro do prazo de sete anos inicialmente proposto e aberto para discussão.

Importante destacar que os prazos acima sinalizados são referentes a dois produtos apenas da empresa e que as adequações de todo portfólio deverão ser realizado de maneira

paralela. Assim, a empresa sinaliza que 7 anos não é um prazo factível para adequação dos medicamentos fitoterápicos ao novo conceito de extratos.

RESPOSTA GMESP: este ponto é exatamente o que gostaríamos de discutir, qual o prazo seria suficiente, acompanhado da justificativa que o embase, para que possa constar do processo de republicação das normativas e permitir que a mudança seja feita sem grandes impactos para todos os envolvidos.



RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

Agradecemos a oportunidade de auxiliar a Agência em mais uma etapa regulatória.

ALANAC

Prezados, boa tarde.

Conforme combinado na reunião de 23/04/2021, seguem abaixo as observações levantadas pela ALANAC junto aos seus associados, sobre a proposta de novo guia de fitoterápicos.

Destacamos que apenas empresas com maior participação de medicamentos fitoterápicos em seu portfólio apresentaram informações, pelo conhecimento mais aprofundado sobre o tema. As empresas cuja participação dos fitoterápicos no portfólio é menor, que não possuem grande expertise no tema, encontraram muitas dificuldades na avaliação, de modo que entendemos ser imprescindível o acesso à proposta de novo Guia, para que seja possível a avaliação mais aprofundada e detalhada do tema.

RESPOSTA GMESP: Quando foi feito o envio da ata e da apresentação ocorrida na reunião de 23/04/21, foi pedido que fosse feito um treinamento dos conceitos praticados na EMA e já incorporados na FB 6 para todos os associados. É muito importante que todos os envolvidos conheçam esses conceitos, que estão publicizados na página de internet da EMA e na FB 6.

Quando à divulgação prévia da proposta do novo guia, já foi respondido anteriormente. O texto passará por consulta pública quando poderá receber todas as contribuições necessárias.

EMPRESA A

- Produtos em portfólio: 8
 - Readequação à nova norma considerada simples: 1
 - Readequação à nova norma considerada complexa: 7
- IFAVs envolvidos: 10
- Principais impactos regulatórios identificados (alteração de registro):
 - Posologia: 5
 - Extrato: 5
 - Registro por pontuação (dúvidas sobre enquadramento futuro): 2
- Produtos em desenvolvimento: 1

RESPOSTA GMESP: Para que possamos entender, questionamos o que seria esse registro por pontuação?

Seria interessante que essas informações pudessem ser detalhadas por tipo de mudança, informando os prazos necessários para a alteração.

EMPRESA B

- Produtos em portfólio: não informado
- Readequações identificadas:
 - Formulação: 6
 - IFAVs: 6
 - Métodos analíticos a serem desenvolvidos: 16
- Produtos em desenvolvimento: 4
 - Classificação do extrato com impacto analítico – necessário ao menos revalidação analítica;
 - Possível necessidade de redesenvolvimento do IFAV e produto, com consequente redesenvolvimento analítico.
- Produtos com estudos clínicos em andamento: 1
 - Classificação do extrato com impacto analítico – necessário ao menos revalidação analítica;
 - Possível necessidade de redesenvolvimento do IFAV e produto, com consequente redesenvolvimento analítico.

RESPOSTA GMESP: agradecemos as informações enviadas. Seria interessante esclarecer a qual mudança as informações se relacionam e detalhar as modificações necessárias em relação a prazos.

Além disso, foram levantadas algumas dúvidas sobre a proposta de guia, que colocamos aqui para aprofundarmos a discussão:

- Qual será o checklist de documentação para o peticionamento de adequação do CQ dos produtos atualmente registrados? E para os produtos que necessitarão de redesenvolvimento completo?

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

Sobre as adequações que serão necessárias à rotulagem: a RDC 26/2014 ou a RDC 71/2009 passarão a possuir as diretrizes de declaração das informações sobre IFAV, marcadores, concentração, etc. para adequação após a mudança da norma?

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

No caso de droga vegetal ou IFAV presente tanto no FFFB quanto nas monografias da EMA: será possível seguir as monografias da EMA ou obrigatoriamente deverá ser seguido o FFFB?

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

O mesmo entendimento para a classificação dos IFAV de produtos com segurança e eficácia comprovados por meio da tradicionalidade ou por estudos clínicos (“IFAV padronizado mas marcador analítico”) também será válido para produtos com estudo clínico atualmente em desenvolvimento e que se encontram nessa mesma situação?

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

Caso o FFFB não cite a forma farmacêutica de produto e só cite o IFAV: será permitido desenvolver um produto utilizando o derivado citado no FFFB e notificá-lo?

Ex: *Mikania glomerata* não cita xarope e só cita tintura: poderá ser notificado um xarope dessa espécie usando a tintura presente no FFFB?

Nota: a IN 02/2014 citava a espécie.

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

No caso do FFFB não citar a forma farmacêutica desejada pela empresa, poderá ser notificada outra forma farmacêutica, mas usando a diretriz de formulação e IFAV presente no FFFB?

Ex: *Cynara scolymus* não cita comprimidos e só cita cápsula com derivado: poderá ser notificado um comprimido dessa espécie usando a formulação de cápsulas citada no FFFB?

Nota: a IN 02/2014 não citava a forma farmacêutica, fato que dava maior liberdade para as empresas durante o desenvolvimento dos produtos.

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

Durante a primeira reunião foi citado que os produtos atualmente registrados pela IN 02/2014 poderão, em um primeiro momento, adequar “apenas” a classificação do extrato e a questão do CQ, não sendo necessário neste primeiro momento realizar alterações em relação à segurança e eficácia: isso quer dizer que a empresa necessitará realizar 2 peticionamentos? O primeiro para classificar o IFAV e realizar as adequações ao CQ e o segundo para efetuar os eventuais trabalhos para adequação do produto (redesenvolvimento de IFAV, ajuste de posologia, redesenvolvimento de métodos analíticos, etc.)? Em caso afirmativo, não seria mais plausível realizar-se todas as adequações necessárias de uma só vez dentro do prazo que será estabelecido?

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

No caso da empresa desejar realizar peticionamento pós-registro durante o período de adequação que será dado (Ex: alteração de ESP e método analítico, inclusão de novo fornecedor de IFAV, nova concentração ou nova forma farmacêutica): esses peticionamentos poderão ser realizados antes da adequação definitiva do produto ao FFFB/monografias EMA (Ex: produtos que necessitem redesenvolver o IFAV ou formulação) ou não serão permitidos peticionamentos pós-registro antes que a empresa realize a adequação do produto?

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

No caso de petições pós-registro que sejam impactados pelo novo conceito: como ficará a questão dos prazos para petição? Seguirá os mesmos prazos que serão estabelecidos para o petição de registro ou notificação de novos produtos atualmente em desenvolvimento?

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

Com base em todo o exposto, reforçamos a necessidade de que o setor tenha acesso à proposta de Guia, para que possamos aprofundar as análises e verificar seu possível impacto para as empresas associadas.

RESPOSTA GMESP: já discutido anteriormente.

ABIFISA 2º E-MAIL

Desenvolvimentos	Observações
4	
4	Produtos da Lista de Registro Simplificado (IN 2/14) com estabilidade finalizada em fase de finalização dos processos para serem protocolados.
1	
2	
	Não citou
20	
	Não identifiquei nas contribuições
3	Fitoterápicos em fase de desenvolvimento, e todos passariam por redesenvolvimento completo para adequação à proposta de revisão da IN4/14.

RESPOSTA GMESP: Agradecemos as contribuições, mas precisamos saber as fases de desenvolvimento e tempos necessários para conclusão para poder prever os melhores tempos necessários.

Os piores casos enviados já constam de resposta anterior.

PARÂMETRO	<i>Mikania glomerata</i>	<i>Aesculus hippocastanum</i>
Padronização	IFAV: Extrato hidroalcoólico (etanol 65% p/p) das folhas de <i>Mikania glomerata</i> Relação droga-derivado 1:1:1 Contendo a 1,5 mg/mL de cumarina.	IFAV: Extrato metanólico das sementes de <i>Aesculus hippocastanum</i> Relação droga-extrato = 5-8:1 Composição do extrato: 80-94% de extrato nativo 6-20% excipiente Padronizado em mín 20% de glicosídeos triterpênicos calculados como escina anidra.
Posologia	De 5 a 15 mL de xarope ao dia Equivalente a 2,5 a 7,5 ml de extrato hidroalcoólico ao dia ou a 1,75 a 5,25 mg de cumarina/dia.	Ingerir 1 comprimido*, via oral, 3 vezes ao dia. *equivalente a 20 mg de glicosídeos triterpênicos calculados como escina anidra
Unidade posológica	0,5 mL (extrato hidroalcoólico)/mL	Comprimido com 100 mg de IFAV
Indicação	Utilizado como auxiliar no tratamento de afecções do trato respiratório, como tosse persistente e tosse com expectoração.	Tratamento de sintomas da insuficiência venosa, como sensação de dor e peso nas pernas, inchaço, câibras e prurido, e fragilidade capilar.
Tipo de registro	Adequado à IN 2/2014	Adequado à IN 2/2014

Foram enviados também os casos, que foram inseridos na apresentação para discussão.

RESPOSTA GMESP: O Guaco não pôde ser discutido porque a monografia elaborada pelos pesquisadores está em revisão.

O produto a base de *Aesculus* foi incluído para discussão com base na monografia EMA/HMPC publicada em 01/2020. Essa avaliação recente realizada pela EMA considera que não foi encontrada comprovação técnica de segurança e eficácia para esse extrato no uso oral.

De acordo com a IN 04/2014: *A "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira não especifica o solvente utilizado na obtenção do derivado vegetal a ser empregado na produção do medicamento fitoterápico, como, por exemplo, extrato hidroetanólico, no campo "derivado vegetal". Enquanto a lista não especificar tal informação, cabe ao solicitante do registro avaliar a documentação técnico-científica disponível, a fim de estabelecer o derivado específico a ser empregado na fabricação do fitoterápico. Assim, é importante que o tipo de extrato*

seja avaliado quando dos pedidos de registro e que, neste momento de revisão dos produtos, essas situações sejam consideradas.

São Paulo, 7 de maio de 2021

Ofício Abiquifi nº 32/2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Gerência Geral de Medicamentos – GMED

Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases

Medicinais – GMESP

A/C: Dr. João Paulo Perfeito, gerente da GMESP.

Assunto: mudanças propostas para a regulação de fitoterápicos no Brasil, apresentadas pela GMESP em reunião realizada no dia 23/04/2021.

Prezado gerente da GMESP,

A **Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi) e Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA)**, vem respeitosamente através deste ofício, apresentar o posicionamento das entidade acima citadas acerca das mudanças propostas pela GMESP para a regulação de fitoterápicos no Brasil que foram apresentadas para as entidades representativas do setor regulado na reunião do dia 23/04/2021.

Cabe pontuar que embora a GMESP tenha informado na reunião supracitada que as mudanças propostas para fitoterápicos já estão sendo trabalhadas na Anvisa, desde 2006 junto ao setor regulado, especialmente as relacionadas à Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), essa foi a primeira vez que a Abiquifi foi convidada e teve conhecimento sobre esta discussão. A Abiquifi e Abifina reforçam que são favoráveis ao processo de convergência regulatória com a legislação internacional de fitoterápicos, bem como apoiam a adoção do modelo atualmente publicado pela EMA/HMPC, o qual já é reconhecido como registro simplificado no Brasil pela RDC nº 26/2014.

Todavia entendemos que como se trata de uma mudança de conceitos de controle de extratos, esta alteração trará impacto na fabricação de 100% do portfólio das empresas produtoras de IFAV

instaladas no Brasil, bem como dos IFAV e produtos fitoterápicos que já estão em desenvolvimento no nosso país, além disso, esta alteração também trará impacto no controle de qualidade dos fitoterápicos já regularizados junto à Anvisa.

Desta forma, a Abiquifi e Abifina entendem que é imprescindível que antes da vigência desta alteração, seja feita Análise de Impacto Regulatório – AIR e realizada consulta pública, para mensurar a totalidade do impacto que a alteração da produção e controle da qualidade dos derivados vegetais trará para as empresas fabricantes de IFAV do Brasil, bem como para que as empresas farmacêuticas tenham tempo hábil para avaliar o real impacto em todos os produtos fitoterápicos que já estão registrados na Anvisa e que já comprovaram sua qualidade, segurança e eficácia em consonância com normativas sanitárias vigentes da Agência.

A Abiquifi e Abifina elucidam que para que o setor regulado consiga fazer uma análise minuciosa dos impactos da alteração proposta no legado dos produtos fitoterápicos já regularizados na Agência, é essencial que seja disponibilizado previamente pela Anvisa a minuta contendo a proposta integral do Guia, para que assim seja possível sugerirmos um prazo de transitoriedade que não inviabilize a fabricação dos produtos já registrados.

Cabe ainda destacar que o novo conceito de controle de IFAV, traz novas obrigações, requerimentos e especificações, dessa forma, faz-se necessário que a proposta em questão passe pelo rito de Consulta Pública, conforme preconizado na Portaria PT nº 162/21, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Por meio desse instrumento regulatório, todos os elos envolvidos no tema, incluindo os fabricantes de IFAV, que não estão afiliados a nenhuma associação do setor produtivo, e todo o setor regulado e sociedade civil, poderão se manifestar e contribuir sobre o referido ato normativo, que é de alto impacto para o legado de fitoterápicos do Brasil.

Além disso, com as contribuições advindas da Consulta Pública, a normativa estará orientada e subsidiada por evidências, de maneira robusta e transparente, trazendo previsibilidade regulatória para sua implementação, tornando-se, portanto, tangível. Ademais, a Diretoria Colegiada da Anvisa poderá ter uma decisão mais assertiva sobre o ato normativo, pois estará composto por todos os subsídios relevantes.

A Abiquifi e Abifina ressaltam que são favoráveis a ampliação da notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), conforme a publicação do segundo suplemento do Formulário de Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB), que poderá contribuir para a de modo a facilitar a

Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos

entrada de novos produtos no mercado de forma mais célere, porém considerando que de acordo com a RDC nº 26/2014, somente será permitida a notificação como PTF daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do FFFB e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, caso a publicação do guia aconteça sem análise de impacto regulatório e consulta pública com vigência iniciando em agosto de 2021, as empresas de IFAV instaladas no Brasil serão prejudicadas, visto que não terão tempo hábil para adequar seus extratos ao novo conceito europeu, havendo ainda favorecimento das empresas fabricantes de extratos da Europa, fator que aumentará ainda mais a dependência do Brasil por insumos importados.

Por se tratar de uma parte importante na produção de produtos fitoterápicos, a adequação dos IFAV trará impacto também para a cadeia farmacêutica, que em algumas situações identificará a necessidade de revisão total, desde a concepção do mesmo, além de perda de indicação terapêutica para produtos e indicações já consolidadas no mercado nacional.

A Abiquifi e Abifina reforçam que para que haja redução da dependência na importação de IFAs é preciso um esforço conjunto, com participação do governo e da iniciativa privada e exigirá uma regulação sanitária que traga isonomia regulatória e fomente o uso de Insumos Farmacêuticos Ativos fabricados no Brasil, a fim de fortalecer o setor e diminuir a dependência brasileira na pesquisa, desenvolvimento e fabricação de novos insumos.

Ademais, considerando que a GMESP informou que as espécies que estejam presentes tanto na EMA, como na IN nº 02/2014, terão as monografias excluídas na IN nº 02/2014, ficando com o texto padronizado pela EMA/HMPC, há risco de descontinuidade na fabricação destes fitoterápicos que não estejam presentes no FFFB e EMA, visto que as empresas farmacêuticas terão custos com redesenvolvimento de produtos que já estão no mercado, ficando evidenciado que existe necessidade de consulta pública tanto para o novo registro simplificado, como para alteração do Guia, INº 4/2014, para mensuração de todos impactos regulatórios.

Cabe destacar que embora os novos conceitos já tenham sido incorporados à Farmacopeia Brasileira, fazendo parte de um processo que engloba atualização de diferentes normativas, é vital estabelecer um prazo de transitoriedade que possibilite a adequação dos IFAV fabricados no Brasil antes da vigência do novo conceito de extratos, a fim de possibilitar prazo para a adequação dos extratos que já são fabricados no Brasil e possibilitar que estes já estejam disponíveis no mercado brasileiro no momento de vigência das normas, não penalizando assim os produtores brasileiros que fabricam os extratos e os produtores de fitoterápicos conforme

Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos

legislação vigente da própria Anvisa, fator que evitará ainda favorecimento para os fabricantes de IFAV europeus e monopólio de mercado por um período de tempo.

Diante do exposto, a Abiquifi e Abifina ressaltam mais uma vez ser fundamental que a minuta proposta siga o rito de consulta pública antes de sua publicação oficial, para que assim os impactos possam ser discutidos de forma mais minuciosa, transparente e abrangente, a fim de evitar mensuração insuficiente do impacto regulatório, visto que se o prazo de transitoriedade e vigência da norma publicado for insuficiente para adequação dos IFAV e legado de produtos fitoterápicos, poderá haver inviabilidade na continuação da operação no Brasil de empresas produtoras de IFAV, bem como poderá haver descontinuidade de fabricação de produtos fitoterápicos já registrados na Anvisa.

Por fim, de modo que todo setor farmacêutico e farmoquímico possa entender melhor as mudanças advindas da alteração dos conceitos para o modelo de regulação europeu dos extratos, a Abiquifi e Abifina sugere que a GMESP apresente na reunião do dia 14/05/2021, a minuta do guia, para que assim todo o setor tenha ciência do teor deste documento e possam esclarecer dúvidas, a fim de permitir que as empresas consigam avaliar o real impacto em seus portfólios e propor um prazo de transitoriedade satisfatório.

Atenciosamente,



Norberto Prestes

Presidente Executivo da Abiquifi



Antonio Carlos da Costa Bezerra

Presidente Executivo da Abifina

ATA DE REUNIÃO 2021
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: ABIFINA, ABIFISA, ABIMIP, ABIQUIF, ALANAC, GRUPO FARMABRASIL, SINDICIS, SINDIFARGO, SINFAR-RJ e SINDUSFARMA

SETOR (ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência – Microsoft Teams

DATA:

14/05/2021

HORÁRIO

INÍCIO: 09:00

TÉRMINO: 12:20

ASSUNTOS TRATADOS:

Esta segunda reunião foi agendada para possibilitar a discussão dos casos enviados pelas Associações do setor regulado e os prazos para adequações às mudanças nas normativas de Fitoterápicos, de forma a propiciar uma reflexão conjunta e a busca pelas melhores soluções.

A GMESP buscou sanar dúvidas enviadas pelas Associações supracitadas sobre as alterações em curso na regulação de fitoterápicos no Brasil.

Foi esclarecido que, dentro das alterações que estão sendo propostas, os Fitoterápicos já registrados poderão se enquadrar em até três tipos de mudanças, a saber: mudanças para adequação à nova classificação de extratos, mudanças para adequação ao registro simplificado e mudanças para adequação a 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFF B). Apresentou-se tabela com as alterações necessárias para adequação conforme tipo de extrato utilizado. Foi mencionado também que a RDC 26/2014 prevê que os medicamentos registrados devem ser adequados conforme alterações nas listas do registro simplificado ou que se adequem à notificação quando suas formulações estiverem presentes no FFF B e seus IFAV tenham monografia de controle de qualidade em farmacopeia oficial reconhecida.

Foi esclarecido que as alterações nas listas do registro simplificado e o novo guia de fitoterápicos serão submetidas a consulta pública, assim como foi para a 2ª edição do FFF B. Da mesma forma o novo conceito de extratos já foi discutido em consulta pública quando da sua inclusão na Farmacopeia Brasileira e, por isso, as alterações pontuais necessárias no texto da RDC 26/2014 não necessitariam de consulta pública. Porém, como houve o pedido de duas associações que seja feita a Análise de Impacto Regulatório e Consulta pública também para as alterações pontuais previstas na RDC 26/2014 (que seriam inclusão de alterações já existentes em outras normas da Anvisa, como a Farmacopeia Brasileira), a GMESP discutiu e procederá por meio de processo regulatório completo.

Em seguida, para melhor compreensão geral das alterações e adequações dos medicamentos, foram discutidos os casos específicos e questionamentos trazidos pelas Associações.

A GMESP salientou que, para a definição do prazo para a adequação dos medicamentos já registrados ou em desenvolvimento, é importante que as empresas informem à Anvisa a situação de seus produtos, em que estágio se encontram de desenvolvimento, e os prazos necessários para adequação.

Foi solicitado compartilhamento do material apresentado na reunião e a GMESP questionou aos presentes se os documentos enviados pelas Associações poderiam ser divulgados, sem inclusão de nome de empresas ou produtos, não havendo nenhuma manifestação contrária.

Participantes:

Lista no Microsoft Teams.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

A GMESP sugeriu a organização de evento para que o setor regulado possa entender e debater melhor a proposta de controle de fitoterápicos conforme regulamentação europeia incorporada na Farmacopeia Brasileira.

OBSERVAÇÕES:

Em anexo estão os slides apresentados durante a reunião e o documento contendo as informações

enviadas pelas Associações e respectivas respostas.



Reunião associações - Fitoterápicos

GMESP

14/05/21

Esclarecemos que os comentários e as respostas aos questionamentos apresentados foram elaborados sem profunda discussão técnica e podem ser modificadas quando da realização de AIR, ou rediscussão dos textos das normas para CP.

Respostas recebidas

SINDICIS - comentários e sugestões

ABIFISA - questionamentos, posteriormente casos e informação de empresas

SINDUSFARMA - questionamentos e casos

ABIFINA e ABIQUIF - solicitação de realização de AIR e CP

ABIFINA - questionamentos e casos

ALANAC - questionamentos e situação de empresas



SEMINÁRIO INTERNACIONAL SOBRE

REGULAÇÃO DE FITOTERÁPICOS

Objetivo: Promover as políticas de desenvolvimento dos medicamentos fitoterápicos no Brasil, através da apresentação de uma atualização sobre os conceitos internacionais e nacionais das regulamentações de registros. Mostrar produtos, bem como das práticas de governo para o incentivo à pesquisa, uso da biodiversidade e ampliação do acesso à população.

Programação	Regulação e Desenvolvimento
08:30 - 09:00	Abertura
09:00 - 09:30	AMÉRICA - JANA PAULA SOARES PEREIRA - Diretora da OMSOP - NADIA DE SOUZA - Diretora do OMSOP - FERNANDA MACHADO SANTOS BALDI - Diretora do OMSOP
09:30 - 10:00	EUROPA - NANCY MULLER - Diretora do Conselho Regulatório
10:00 - 11:30	Regulação de fitoterápicos na Europa - ANA PAULA MARTINS - OMSOP
11:30 - 12:00	Introdução - DANIELA S. S. PINHEIRO - Diretora de Regulamentação Brasileira para registro de fitoterápicos - MILENA MACHADO - OMSOP - TATIANA VIEIRA PEREIRA DOS SANTOS - ANVISA
12:00 - 14:00	Almoço Livre
14:00 - 14:30	Lançamento do 1º Suplemento do Regulamento da Farmacotécnica de Fitoterápicos da ANVISA
14:30 - 17:00	Mesa redonda sobre as Políticas Brasileiras relacionadas a fitoterápicos, plantas e parafarmacos - NANCY MULLER - Diretora do Conselho Regulatório de Insumos - ANA PAULA SOARES PEREIRA - OMSOP - ANTONIO MACHADO LARI FERREIRA - OMSOP - SUELI AMARAL - OMSOP - NANCY MULLER - Diretora do Conselho Regulatório
17:00 - 17:30	Perguntas e respostas
17:30	Encerramento

Informações
NANCY MULLER - nancy@anvisa.gov.br
ANVISA - www.anvisa.gov.br

Data: 10/05/2018 - das 8h30 às 17h30
Local: Auditório da ANVISA

Sala de Injeções e Anestésicos (006) - Anexo 5, Área Especial 02, Brasília/DF

Evento gratuito

Clique e faça sua inscrição online



Associação Médica Brasileira de Fitoterapia

- HOME
- COBRANÇO
- WORKSHOP
- CURSOS
- CONGRESSOS
- NOTÍCIAS
- ARTIGOS
- FALE CONOSCO



ANVISA, INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E MINISTÉRIO DA SAÚDE Equivalência de Extratos Vegetais

Workshop de estudo de caso realizado em 20 de Setembro de 2016

Clique nos links para visualizar os artigos em PDF para estudo e comentários do participante

Temas:

18.06.15 - Notícia: Anvisa recebe especialistas em controle da qualidade de insumo vegetal

18 de junho de 2015

Ascom

A Anvisa e a Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (Abifisa) promoveram nesta quarta-feira (24/6) o workshop "Controle da qualidade de insumo vegetal - abordagem prática", no auditório da Agência, em Brasília, a partir das 9h30.

Especialistas da Alemanha, França e Itália vão apresentar aos participantes as experiências com drogas vegetais em seus países, trazendo relatos sobre como garantem a segurança do processo produtivo.

Este é o quinto encontro organizado pela Anvisa para debater as normas aplicadas aos insumos farmacêuticos Ativos Vegetais (Iav) com o setor regulado, a academia e os profissionais que lidam diretamente com o tema.

Além da Abifisa, participam desta oficina o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (Sindusfarma), a rede de farmácias Brasil Pharma, o Sindicato dos Farmacêuticos de Brasília (Sindifarf), a Associação Brasileira da Indústria de Medicamentos ISENTOS de Prescrição (Abimip), Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Alanac) e a Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Abifina).

A iniciativa foi organizada pela Coordenação de Medicamentos, Fitoterápicos e Dinamizados da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa.

Mudanças discutidas

**Mudanças já previstas
na RDC 26/2014**

Mudanças já incorporada na FB 6

Tipo de extrato	O que é necessário para se enquadrar nesta classificação	Alterações necessárias	Variação de sua adição no produto acabado
Padronizado	São necessários estudos que demonstrem que a sustância selecionada para o controle, se avaliada sozinha, apresenta o mesmo efeito que todo o IFAV	Não são necessárias alterações quanto à mistura de lotes ou diluição do IFAV com excipientes, já que isso já é permitido atualmente na IN 04/2014	É admitida uma faixa de variação da quantidade do IFAV no produto acabado. Assim, a empresa que quiser pode fazer essa alteração
Quantificado	São necessários estudos que demonstrem que a sustância selecionada para o controle apresenta relação com a atividade terapêutica	Não é permitida diluição do IFAV com excipiente, assim, os produtos que ficarem nessa classificação precisarão ser ajustados e poderão ter uma faixa maior da substância escolhida para o controle como sua especificação	Não é admitida uma faixa de variação da quantidade do IFAV no produto acabado, não havendo assim alterações a serem feitas neste ponto com a mudança proposta
Outros	Não existem estudos que demonstrem que a sustância selecionada para o controle é responsável total ou parcialmente pela atividade terapêutica	Não são permitidas misturas de lotes ou diluição do IFAV com excipiente, assim, os produtos que ficarem nessa classificação precisarão ser ajustados e poderão ter uma faixa maior da substância escolhida para o controle como sua especificação	Não é admitida uma faixa de variação da quantidade do IFAV no produto acabado, não havendo assim alterações a serem feitas neste ponto com a mudança proposta

Farmacopeia brasileira – 6ª edição

Extratos padronizados

Correspondem àqueles extratos ajustados a um conteúdo definido de um ou mais constituintes responsáveis pela atividade terapêutica. O ajuste do conteúdo é obtido pela adição de excipientes inertes ou pela mistura de outros lotes de extrato.

Extratos quantificados

Correspondem àqueles extratos ajustados para uma faixa de conteúdo de um ou mais marcadores ativos. O ajuste da faixa de conteúdo é obtido pela mistura de lotes de extrato.

Outros extratos

Correspondem àqueles extratos não ajustados a um conteúdo específico de constituintes. São definidos essencialmente pelos parâmetros de seu processo de fabricação, como por exemplo a qualidade da droga vegetal, seleção do líquido extrator e condições de extração; bem como suas especificações. Os marcadores não necessariamente apresentam atividade terapêutica estabelecida, sendo considerados marcadores analíticos. O teor dos marcadores não deverá ser inferior ao valor mínimo indicado na monografia.

Relação Droga Extrato (RDE)

Corresponde à relação entre a quantidade de droga de origem natural empregada na produção de um extrato e a quantidade final de extrato, expresso em peso (p/p) ou volume (p/v).

Relação Droga Extrato nativo (RDEnativo)

Corresponde à relação entre a quantidade de droga vegetal usada no preparo de um extrato e a quantidade do extrato nativo obtido. Deste modo, quando não houver adição de adjuvantes ao um extrato nativo, a RDE e a RDEnativo deverão apresentar os mesmos valores. Por outro lado, os valores observados para RDE e a RDEnativo deverão ser distintos em operações que houver adição de adjuvantes ao extrato nativo. Oleorresinas são geralmente produzidas sem a necessidade de adição de adjuvantes de processamento, consequentemente a RDE e a RDEnativo são geralmente idênticas. Para os extratos moles e líquidos, para os quais necessariamente há a presença de excipientes ou adjuvantes de processamento o RDE e o RDEnativo são idênticos (exemplo: geralmente 20 a 30% de água em extratos moles e álcool etílico nas tinturas).

Mudanças registro simplificado - RDC 26/14

Quando da atualização das listas de registro simplificado de MF e PTF, empresas que possuam fitoterápicos registrados contendo espécies que sofreram modificações que impliquem necessidade de novo desenvolvimento de produto e/ou nova metodologia analítica e/ou nova validação e/ou novo estudo de estabilidade terão um prazo de até três anos para adequação, prazo esse contado a partir da data de publicação da alteração dessas listas, nas seguintes condições:

- I – para as petições já protocoladas na Anvisa ou que venham a ser protocoladas em até um ano da publicação das listas de registro simplificado;
 - II – para produtos já registrados que venham a ter renovações a ser peticionadas em até três anos de publicação das listas de registro simplificado, nos termos do Parágrafo 2º do art. 8º do Decreto nº 8.077/2013;
- § 1º - As demais petições não citadas nos Incisos I e II devem ser protocoladas adequadas ao disposto nas listas de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos atualizadas.
- § 2º Ao fim do período descrito nos Incisos I e II, caso a alteração não tenha sido implementada, será publicado o indeferimento do registro do produto.

§ 3º A adequação prevista nos Incisos I e II pode ocorrer antes desse prazo a critério da empresa. § 4º Nos casos particulares em que for detectado risco sanitário os prazos poderão ser alterados por decisão da Anvisa.

- Chamada CNPq/ANVISA Nº 17/2017 – Pesquisa em Vigilância Sanitária

- **Revisão de dados técnico-científicos para atualização e inclusão de novas espécies vegetais no registro simplificado de fitoterápicos**

- **Objetivo:** atualizar e complementar as informações técnico-científicas existentes no registro simplificado de fitoterápicos - IN 02/2014. Deve-se revisar a informação técnico-científica existente sobre as espécies vegetais atualmente existentes no registro simplificado e atualizar os dados para o registro simplificado, fazendo estudos no modelo da Comunidade Europeia e publicadas pelo HMPC. Adicionalmente, devem ser feitas, seguindo mesmo procedimento, estudos para novas espécies vegetais.

- **Atualmente:** atrasos devido à pandemia e CNPq, agora em discussão final dos dados apresentados pelos especialistas contratados para encaminhamento para CP.

Processo de atualização do registro simplificado

Foi feita avaliação dos principais modelos internacionais e HMPC/EMA escolhido como o mais apropriado.

CP novo registro simplificado

Podem sugerir novas monos ou indicações, precisando para isso apresentar os dados de comprovação de SE do IFAV proposto.

É necessário apresentar todos os dados de SE previstos na RDC 26/2014 e normas complementares, como o Guia 22/2019. O registro simplificado compreende IFAV que tenham sua segurança e eficácia plenamente conhecida.

Não adianta só solicitar que incluam o IFAV X ou a indicação Y para determinado IFAV, é necessário mandar a proposta de mono elaborada, ou da indicação modificada, embasada para avaliação.

RDC 26/2014 - Notificação de fitoterápicos

Documento passou 6 anos em construção (iniciou em 03/06/2014 a partir do 2º Seminário sobre o FFFB / CP nº 638/2019).

Art. 38. Somente será permitida a notificação como PTF daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do FFFB e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa.

Art. 41. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, as informações padronizadas na última edição do FFFB.

Art. 65. Em relação aos produtos que até a vigência da presente norma eram enquadrados como medicamentos fitoterápicos e que a partir da publicação desta Resolução se enquadrarem na categoria de PTF e forem passíveis de notificação, nos termos do art. 38º, deve-se solicitar o cancelamento do registro do medicamento no prazo legal estabelecido, com antecedência mínima de 180 dias, e posteriormente proceder à notificação do produto



- O guia foi revisado em 2016 e 2017 pela equipe técnica, após inúmeras solicitações do setor regulado;
- Foram contratadas especialistas para conclusão da revisão em 2020, porém, não finalizaram;
- Foram consideradas contribuições recebidas de associações;
- Trabalho acelerado pela equipe em 2021 após reunião solicitada pela ABIFISA;
- Com a confirmação do tamanho dos impactos, as associações envolvidas foram convidadas para discussão do melhor processo de mudança.

Processo de atualização do Guia de fitoterápicos

Comentários sobre as contribuições recebidas

Abrangência das mudanças relacionadas aos extratos

Mudanças relacionadas à fabricação e controle de qualidade dos extratos:

- Medicamento Fitoterápico
- Produto Tradicional Fitoterápico

Sugestão de prazo adequação

- SINDICIS – 10 anos
- SINDUSFARMA – discussão do prazo
após avaliação dos casos

Comentários recebidos

- As exigências críticas de Controle de Qualidade, como a exigência do cumprimento integral das Boas Práticas Agrícolas de seus fornecedores.
- O ideal é adequar a Farmacopeia Brasileira às especificações do EMA.
- Treinamento das Vigilâncias Sanitárias inspetoras e, de preferência, reuniões conjuntas entre órgão regulador (incluindo os inspetores) e setor regulado, para padronizar o entendimento.

- BPA fazem parte das previsões da IN 39/2019, não fazendo parte desta discussão.
- A FB 6 já está adequada ao EMA.
- O treinamento das VISAs é competência de outra área, mas já mantivemos conversas para harmonização e podemos fazer os treinamentos necessários quando publicadas as normativas.

- A proposta inicial é que não seria necessário fazer adequações ao novo registro simplificado. Essa proposta foi pensada para reduzir o impacto das mudanças nos produtos já autorizados, mas é necessário observar que a RDC 26/2014 já tem a previsão da adequação. Quando se opta pelo registro simplificado, já é previsto em norma que são necessárias adequações quando republicada do registro simplificado, sendo uma opção da empresa segui-lo ou utilizar outros mecanismos possíveis de comprovação de SE.
- Não existe a previsão de que produtos sejam redeseñovidos para serem notificados. Só podem ser notificados produtos que tenham a formulação prevista no FFFB. Neste caso, como a RDC 26/2014 prevê que o produto tem que seguir as informações padronizadas no FFFB, podem ocorrer mudanças de indicações, mas essa era uma situação já prevista na RDC 26/2014 e que pôde ser explorada por meio da CP que deu origem à 2ª edição do FFFB. Produtos passíveis de notificação poderão ter que passar por alterações, do mesmo modo que qualquer outro fitoterápico, relacionadas às mudanças nos extratos.
- Essas situações inicialmente propostas precisarão ser confirmadas quando da realização do AIR.

Quanto à solicitação de realização de CP

- o novo conceito de controle de IFAV, traz novas obrigações, requerimentos e especificações, dessa forma, faz-se necessário que a proposta em questão passe pelo rito de Consulta Pública, conforme preconizado na Portaria PT nº 162/21.

- O novo conceito de extratos já passou por CP para publicação da FB 6.
- Adicionalmente, todo o detalhamento poderia ser rediscutido dentro da CP do novo guia que substituirá a IN 04/2014.

Quanto à solicitação de realização de CP

- considerando que a GMESP informou que as espécies que estejam presentes tanto na EMA, como na IN nº 02/2014, terão as monografias excluídas na IN nº 02/2014, ficando com o texto padronizado pela EMA/HMPC, há risco de descontinuidade na fabricação destes fitoterápicos que não estejam presentes no FFFB e EMA, visto que as empresas farmacêuticas terão custos com redesenolvimento de produtos que já estão no mercado, ficando evidenciado que existe necessidade de consulta pública tanto para o novo registro simplificado, como para alteração do Guia, INº 4/2014, para mensuração de todos impactos regulatórios.

- Nas duas situações citadas haverá consulta pública.

Proposta inicial em relação a RDC 26/14

- Seriam incluídos na RDC 26/14 conceitos já padronizados em outras normas da Anvisa e alterações nas disposições finais para prever as mudanças;
- Esse texto seria compartilhado com as associações para verificarem se a mudança poderia ser dada dessa forma e se não estaríamos esquecendo de algum ponto específico.
- Toda a discussão se daria na CP do novo guia, lembrando que ele deixaria de ser IN.

- Haverá CP para o novo registro simplificado e para o novo guia de fitoterápicos. Já houve CP com ampla discussão para publicação da 2ª edição do FFFB, assim como para FB 6.
- Mudanças nos produtos registrados quando ocorre atualização das listas de registro simplificado já estão previstas na RDC 26/2014. Quem opta por essa via de registro, sabe que pode haver necessidade de mudança do produto no caso de atualização das listas de registro simplificado, conforme detalhado no Art. 72 da RDC 26/2014.
- O único ponto que se propôs não haver CP foi nas alterações pontuais da RDC 26/2014, de modo que, quem quisesse implementar imediatamente as novas prerrogativas de fabricação e controle, assim já o pudesse. E mesmo assim, os pontos que seriam alterados na RDC 26/2014 já tiveram oportunidade de discussão quando da consulta pública da FB 6. Deste modo, não estava se propondo nenhuma mudança sem a devida discussão pública.

Quanto à solicitação de realização de CP

- Cabe destacar que embora os novos conceitos já tenham sido incorporados à Farmacopeia Brasileira, fazendo parte de um processo que engloba atualização de diferentes normativas, é vital estabelecer um prazo de transitoriedade que possibilite a adequação dos IFAV fabricados no Brasil.

- A GMESP está promovendo essas reuniões com o setor regulado exatamente para estabelecer o prazo de transição e estabelecer a melhor forma de implementar a mudança com os menores impactos possíveis.
- Por isso foram pedidos casos concretos para discussão e informações dos produtos em desenvolvimento, para que se possa ter uma melhor previsibilidade do tempo necessário, porém, não recebemos muitas informações neste sentido.

Preocupação das empresas

- As empresas relatam que há preocupação com os produtos consolidados e comercializados há mais de 10 anos no mercado brasileiro, que tem suas particularidades de extração de extrato que não se enquadram ao disposto na monografia do EMA. Especificamente para esses casos, seria necessário revisar o produto como um todo, desde o desenvolvimento de um novo extrato;

- Esta é nossa maior preocupação e por isso estão sendo feitas essas reuniões conjuntas de modo que o impacto possa ser o menor possível para a Anvisa e para o setor regulado.
- Mas essas preocupações precisariam ter sido pensadas desde que se iniciou o pedido de alteração dos conceitos.

Exemplo de adequação

EMPRESA 2	Produto 1
Extrato presente no EMA	Sim
Categoria no EMA	PTF
Categoria atual	Medicamento fitoterápico - sob prescrição
Impacto regulatório (<u>possíveis alterações</u>)	Extrato; posologia

- O registro simplificado passará por CP.
- A ideia inicial da GMESP é que não haveria intenção de obrigar o ajuste ao novo registro simplificado, pensando apenas na redução de impactos.
- Quem quiser mudar, poderia mudar.
- Esse entendimento inicial pode ser modificado quando da realização do AIR.

EMA	Condições registradas	Necessidade de adequação
<p>Extrato</p> <p>c) Liquid extract (DER 1:8) extraction solvent ethanol 25% V/V d) Liquid extract (DER 1:8) extraction solvent ethanol 45% V/V e) Liquid extract (DER 1:3.6) extraction solvent ethanol 60% V/V f) Liquid extract (DER 1:1) extraction solvent ethanol 25% V/V g) Liquid extract (DER 1:1) extraction solvent ethanol 70% V/V h) Liquid extract (DER 1:3.8-4.3) extraction solvent ethanol (96% V/V) + glycerol (85% m/m) + Water (11.8 + 1 + 7.9)</p>	<p>Não se enquadra ao descrito no EMA</p>	<p>Necessidade de adequação do extrato – razão droga vegetal:extrato e percentual de solvente extrator</p> <p>- Desenvolver novo fornecedor ou novo extrato</p>
<p>Indicação</p> <p>Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep</p>	<p>É indicado para o tratamento da ansiedade leve, como estados de irritabilidade, agitação nervosa, tratamento de insônia e distúrbios de ansiedade.</p>	<p>Perla das indicações de tratamento de ansiedade leve e distúrbios de ansiedade.</p>
<p>Posologia</p> <p>c) Liquid extract: 2-4 ml, up to 4 times daily d) Liquid extract: 2 ml, up to 3 times daily e) Liquid extract: 1 ml, 3-5 times daily f) Liquid extract: 0.5-2 ml, up to 4 times daily g) Liquid extract: 2 ml up to 3 times daily h) Liquid extract: 0.3-0.4 ml, adults 3-5 times daily; adolescents 3 times daily</p>	<p>Ingerir 10 ml da solução; 2 a 3 vezes ao dia. – aproximadamente 0,2 ml de extrato em 10 ml de formulação</p>	<p>Necessidade de adequação de posologia/concentração do produto</p>

Registro simplificado não constitui direito adquirido, há a previsão na RDC 26/2014 de necessidade de mudanças dos produtos quando de sua republicação.

- Na adequação dos extratos, não devem ser feitas mudanças maiores, como a inclusão de outros extratos ou fabricantes, apenas alterações relacionadas à mistura de lotes ou diluição com excipientes (para extratos padronizados e outros), e a quantidade de extrato que será variável (para extratos padronizados), conforme detalhado no Quadro 1;
- Quem quiser fazer a alteração para adequação a mono HMPC/EMA, poderá, mas, neste caso, é necessária a adequação completa.

Se o derivado não conta no novo registro simplificado – RDC 26/2014

499 / 888

Art. 71. Se um produto for registrado por registro simplificado com base na Lista de registro simplificado brasileira ou nas monografias de uso bem estabelecido ou de uso tradicional do EMA e a espécie vegetal tida como ativo deixar de constar na lista de registro simplificado brasileira ou a monografia do EMA vier a ser revogada, o detentor do registro terá três meses, a partir da revogação, para apresentar dados adicionais de segurança e eficácia/efetividade, conforme determina esta Resolução, e manter o registro.

Exemplo de adequação

	EMA	Condição registrada	Necessidade de adequação
Fórmula	Extrato deve ser constante (classificação outros/quantificado)	Atualmente temos compensador na fórmula.	Necessário remover o compensador para manter a quantidade de extrato fixo. Em decorrência da posologia pode ser necessárias alterações adicionais (não é possível definir a magnitude de alteração da fórmula sem definição do tipo de extrato)
Análítica	Marcador conforme EP	Mesmo marcador da EP	Necessário adequação dos limites da especificação do IFAV e produto acabado conforme histórico de lotes do novo extrato a ser desenvolvido pelo fornecedor

- É necessário que as empresas avaliem o tipo dos extratos presentes no produto.
- Neste momento inicial, possivelmente, ficarão como padronizados e quantificados apenas os extratos já estabelecidos em farmacopeias oficiais reconhecidas.
- Cada tipo de extrato deverá ser ajustado conforme proposto no Quadro 1.
- É necessário novo extrato?

Exemplo de adequação

Desenvolvimentos	Observações
4	
4	Produtos da Lista de Registro Simplificado (IN 2/14) com estabilidade finalizada em fase de finalização dos processos para serem protocolados.
1	
2	
20	Não citou
	Não identifiquei nas contribuições Fitoterápicos em fase de desenvolvimento, e todos passariam por redesenvolvimento completo para adequação à proposta de revisão da IN4/14.
3	

- Precisamos saber as fases de desenvolvimento para poder prever os tempos mais adequados necessários.

Casos para discussão

PARÂMETRO	<i>Mikania glomerata</i>	<i>Aesculus hippocastanum</i>
Padronização	<p>IFAV: Extrato hidroalcoólico (etanol 65% p/p) das folhas de <i>Mikania glomerata</i> Relação droga:derivado 1-1:4 Contendo a 1,5 mg/mL de cumarina.</p>	<p>IFAV: Extrato metanólico das sementes de <i>Aesculus hippocastanum</i> Relação droga:extrato = 5-8:1. Composição do extrato: 80-94% de extrato nativo 6-20% excipiente Padronizado em <u>mín</u> 20% de glicosídeos triterpênicos calculados como <u>escina anidra</u> .</p>
Posologia	<p>De 5 a 15 mL de xarope ao dia Equivalente a 2,5 a 7,5 ml de extrato hidroalcoólico ao dia ou a 1,75 a 5,25 mg de cumarina/dia.</p>	<p>Ingerir 1 comprimido*, via oral, 3 vezes ao dia. *equivalente a 20 mg de glicosídeos triterpênicos calculados como <u>escina anidra</u></p>
Unidade posológica	0,5 mL (extrato hidroalcoólico)/mL	Comprimido com 100 mg de IFAV
Indicação	Utilizado como auxiliar no tratamento de afecções do trato respiratório, como tosse persistentes e tosse com expectoração.	Tratamento de sintomas da insuficiência venosa, como sensação de dor e peso nas pernas, inchaço, câibras e prurido, e fragilidade capilar.
Tipo de registro	Adequado à IN 2/2014	Adequado à IN 2/2014

	Aesculus hippocastanum
PARÂMETRO	IFAV: Extrato metanólico das sementes de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Relação droga-extrato = 5-8:1. Composição do extrato: 80-94% de extrato nativo 6-20% excipiente Padronizado em mín 20% de glicosídeos triterpênicos calculados como escina anidra .
Posologia	1 ingerir 1 comprimido*, via oral, 3 vezes ao dia. *equivalente a 20 mg de glicosídeos triterpênicos calculados como escina anidra
Unidade posológica	Comprimido com 100 mg de IFAV
Indicação	Tratamento de sintomas da insuficiência venosa, como sensação de dor e peso nas pernas, inchaço, câlbas e prurido, e fragilidade capilar.
Tipo de registo	Adequado à IN 2/2014

Aesculus hippocastanum L., semen (horse chestnut seed)	Traditional use
i) Herbal substance Not applicable	Indication 1) Traditional herbal medicinal product to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.
ii) Herbal preparations	Indication 2) Traditional herbal medicinal product for relief of signs of bruises, such as local oedema and haematoma.
a) Dry extract corresponding to a specified amount of triterpene glycosides, calculated as protoaescigenin*, extraction solvent ethanol 25-50% V/V	The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.
b) Liquid extract (DER 1:3.5-5), extraction solvent ethanol 50% V/V	
c) Dry extract (DER 5-10:1), extract methanol 80% V/V	
d) Dry extract (DER 5-8:1), extract methanol 80% V/V	
e) Dry extract (DER 4.5-5.5:1), extract solvent ethanol 50% V/V	
f) Dry extract (DER 5-7:1), extract ethanol 60% V/V	
g) Liquid extract (DER 1:1.5-2.5), extraction solvent ethanol 55% V/V	
h) Liquid extract (DER 1:2), extract ethanol 60% V/V	

Usage	Indication 1)
Adults and elderly	Herbal preparations a)-f)
a) In semi-solid dosage forms: herbal preparation in an amount equivalent to 0.4% triterpene glycosides, calculated as protoaescigenin*	
b) In semi-solid dosage forms: amount equivalent to 20% herbal preparation	
c) In semi-solid dosage forms: amount equivalent to 3.2% herbal preparation	
d) In semi-solid dosage forms: amount equivalent to 0.85% herbal preparation	
e) In semi-solid dosage forms: amount equivalent to 3.8% herbal preparation	
f) In semi-solid dosage forms: amount equivalent to 1.6% herbal preparation	
For all preparations a)-f): Single dose: Apply a thin layer on the affected area	

Herbal preparations g)-i)	Adults and elderly
g) Single dose: 300 mg liquid extract 2 times daily Daily dose: 600 mg	
h) Single dose: 154 mg 3-4 times daily Daily dose: 462-616 mg daily	
i) Single dose: 99 mg dry extract 2 times daily Daily dose: 198 mg	
There is no relevant use in children under 12 years of age.	

15 January 2020
 EMA/HMPC/628242/2018
 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen
 Final – Revision 1

	<i>Aesculus hippocastanum</i>
PARÂMETRO	IFAV: Extrato metanólico das sementes de <i>Aesculus hippocastanum</i> . Relação droga-extrato = 5-8:1. Composição do extrato: 80-94% de extrato nativo 6-20% excipiente Padronizado em mín 20% de glicosídeos triterpênicos calculados como escina anidra .
Posologia	Ingerir 1 comprimido*, via oral, 3 vezes ao dia. *equivalente a 20 mg de glicosídeos triterpênicos calculados como escina anidra
Unidade posológica	Comprimido com 100 mg de IFAV
Indicação	Tratamento de sintomas da insuficiência venosa, como sensação de dor e peso nas pernas, inchaço, câibras e prurido, e fragilidade capilar.
Tipo de registro	Adequado à IN 2/2014

15 January 2020
 EMA/HMPC/528242/2018
 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen

Final – Revision 1

4. Clinical particulars

4.1. Therapeutic indications

Well-established use

Herbal medicinal product for treatment of chronic venous insufficiency, which is characterised by swollen legs, varicose veins, a feeling of heaviness, pain, tiredness, itching, tension and cramps in the calves.

Well-established use

With regard to the marketing authorisation application of Article 10(a) of Directive 2001/83/EC

***Aesculus hippocastanum* L., semen (horse chestnut seed)**

i) Herbal substance

Not applicable

ii) Herbal preparations

Dry extracts³ (extraction solvent ethanol 40-80% V/V) standardised to contain 6.5-10% triterpene glycosides, calculated as protoaescigenin⁴.

Questionamentos recebidos

Relacionados a EMA

- Como classificar marcadores que apresentam efeitos terapêuticos que não são relacionados a alegação do produto, estes são classificados como marcadores analíticos ou ativos?

RESPOSTA GMESP: Se não tem relação com a alegação do produto, são marcadores analíticos.

De acordo com a Farmacopeia Europeia 10.3:

- Constituents with known therapeutic activity are chemically defined substances or groups of substances which are generally accepted to contribute substantially to the therapeutic activity of a herbal drug, a herbal drug preparation or a herbal medicinal product.
- –where constituents with known therapeutic activity are absent, marker constituents are selected for assay.
- Active markers are constituents or groups of constituents which are generally accepted to contribute to the therapeutic activity of an extract.
- Analytical markers are constituents or groups of constituents that serve solely for analytical purposes, irrespective of any pharmacological or therapeutic activity which they may be reported to possess.

- A posologia prevista no EMA deve ser avaliada sob o ponto de vista do extrato nativo, desconsiderando os excipientes?

• RESPOSTA GMESP: Sim. Tanto nas monografias EMA/HMPC, como no registro simplificado publicado como IN 02/214, a posologia, ou a dose diária, é proposta considerando o extrato nativo, sem excipientes.

- Para fitoterápicos classificados como quantificados e sem monografia no EMA, como definir o range de marcador no extrato?
- RESPOSTA GMESP: São necessários estudos clínicos para definir um marcador como padronizado, assim como, para estabelecimento do seu range. Os estudos clínicos podem ser complementados por estudos não clínicos ou dados de literatura.
- De modo a orientar o entendimento desse assunto, existe um documento do HMPC, o Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products_en.pdf) onde poderão encontrar algumas orientações gerais. A farmacopeia Europeia tem também um capítulo geral com alguma informação sobre a classificação dos marcadores e extratos (o capítulo 5.23. Monographs on herbal drug extracts (information chapter)).

- Como seria a avaliação da classificação: quantificado ou outros. Especialmente para quantificados, quais tipos de referências bibliográficas, publicações técnico-científicas são necessárias para concluir por esta classificação? Citações ou menções de que o marcador pode ter relação com a AT são suficientes ou é necessário um estudo comparativo entre marcador e extrato nativo, e consequente avaliação estatística?

- **RESPOSTA GMESP:** Considerando a convergência proposta ao HMPC/EMA, normalmente são utilizados para esta classificação estudos clínicos. Estudos não clínicos e dados de literatura mostrando que a substância tem determinada ação podem também ser considerados. Extratos que não tenham padronização em farmacopeia ou por meio dos estudos supracitados serão classificados como outros.

- Caso o extrato seja padronizado de acordo com a Monografia descrita na USP, poderemos classificá-lo como padronizado para o Brasil?

- RESPOSTA GMESP: Solicitamos que seja dado um caso prático para avaliação, já que a USP não segue essa classificação de extrato padronizado.
- De todo modo, do mesmo modo que na EMA, para classificação dos extratos/marcadores/constituintes com atividade terapêutica, não havendo monografia na Farmacopeia Europeia, ou na Brasileira, a qual segue os mesmos princípios, podem ser apresentadas monografias presentes em outras farmacopeias internacionais reconhecidas, juntamente a justificativa técnica.
- A monografia apresentada deve seguir os princípios padronizados nas farmacopeias Brasileira e Europeia, tais como as faixas de especificação do marcador/constituente com atividade terapêutica e o modo de obtenção do extrato.

Relacionados ao registro simplificado

- As monografias a serem publicadas para as espécies que atualmente estão na IN 2/2014, porém não estão no EMA, irão abranger as condições dos produtos já regularizados?

- RESPOSTA GMESP: As monografias das espécies atualmente presentes na IN 02/2014 e não presentes nas monos HMPC/EMA foram elaboradas por pesquisadores contratados, via CNPq, os quais revisaram a literatura técnico-científica para conclusão dos trabalhos.
- Foram levantados dados dos produtos registrados, pois foi utilizado o modelo padronizado pelo HMPC/EMA que prevê a inclusão desta informação, porém, apenas produtos com mais de 30 anos no mercado podem embasar dados de segurança e eficácia por tradicionalidade.
- Informamos adicionalmente que apenas dados de tradicionalidade, estudos não clínicos e clínicos disponíveis na literatura puderam ser utilizados. Os pesquisadores não tiveram acesso a dados internos dos produtos registrados na Anvisa.

Entendemos que o maior impacto está relacionado aos produtos que atualmente estão na IN 2/2014 e que teriam que migrar obrigatoriamente para o EMA. Isto porque a IN 2/2014 não possui um detalhamento tão grande em relação aos extratos e no mercado brasileiro temos casos de produtos consolidados (comercializados há mais de 10 anos) que tem suas particularidades de extração de extrato que não se enquadram ao disposto na monografia do EMA. Para esses casos seria necessário revisar o produto como um todo, desde o desenvolvimento de um novo extrato. Sabe-se que a construção das monografias do EMA é baseada na análise dos produtos do mercado europeu. Seria possível para estes produtos manter as condições hoje praticadas visto que são diferentes dos europeus e que a monografia EMA é construída levando em conta o mercado regional? A empresa entende que a tradicionalidade no Brasil também deve ser levada em consideração.

- RESPOSTA GMESP: A tradicionalidade será levada em consideração, mas tradicionalidade, pela definição da RDC 26/2014, trata de 30 anos, do mesmo modo que na EMA. 10 anos não são suficientes para comprovar a tradicionalidade em ambas as legislações.
- Esclarecemos que a ideia inicial da GMESP, mesmo havendo previsão legal da necessidade de mudança, era que não houvesse necessidade de que produtos atualmente registrados tivessem que se adequar às monografias publicadas pelo HMPC/EMA ou ao novo registro simplificado brasileiro, mas esse ponto será rediscutido quando da realização da AIR.

- Em se tratando de adequação à Monografia EMA de um produto já registrado, é obrigatório seguir as especificações do IFAV pela EP?
- **RESPOSTA GMESP:** A intenção da GMESP era de que, com a mudança no registro simplificado, não houvesse obrigatoriedade de se ajustar a mono do HMPC/EMA para os produtos já registrados.
- Para novos produtos que pretendem seguir o registro simplificado conforme monografia HMPC/EMA, o controle deve ser dado conforme Farmacopeia Europeia, sempre que houver essa previsão na mono HMPC/EMA.
- Com a previsão de realização de AIR, essa situação pode ser alterada.

- A empresa ficou em dúvida sobre o destino desses produtos já comercializados e que não estão presentes nem no EMA e nem no FFFB. Será excluída a IN2/14 ou ela permanecerá com esses IFAVs?

- RESPOSTA GMESP: A IN 02/2014 será republicada. Espécies vegetais que tiverem monografia publicada pelo HMPC/EMA passarão a seguir o texto dessas monografias.
- Para as espécies que não tiverem monografia HMPC/EMA, foi elaborada nova monografia de registro simplificado nos moldes do HMPC/EMA.
- Serão excluídas apenas espécies que foram consideradas, pelos pesquisadores contratados e GMESP, não mais aptas para estarem no registro simplificado, seja por situações de dúvidas quanto à sua segurança, incorreção quanto a sua classificação, ou ainda, por que não apresentavam todos os requisitos de qualidade, segurança e eficácia exigidos na legislação atual.

- Todos os produtos contemplados IN 2/2014 e não contemplados no EMA serão objeto de monografia brasileira? Há alguma preocupação com aqueles de espécies não nativas do Brasil? Ex: Kava, Kava, Isoflavonas, Saw Palmetto e Centella.

- RESPOSTA GMESP: Todas as espécies que foram considerados passíveis de manutenção no registro simplificado serão mantidas. A avaliação foi feita por pesquisadores contratados via CNPq e revista pela GMESP.
- Kava kava, por exemplo, numa reavaliação feita pelos pesquisadores contratados, não foi considerada apropriada para manutenção no registro simplificado, devidos aos problemas de toxicidade relacionados a alguns de seus extratos. Assim, a Kava possivelmente não será mantida no registro simplificado, porém, a intenção da GMESP era não solicitar mudanças em produtos registrados antes dessa decisão, que não tenham apresentados problemas de farmacovigilância, por terem sido avaliados em momento anterior.
- Esclarecemos que o novo registro simplificado passará por consulta pública onde esses pontos poderão ser discutidos.

- Como ficam as espécies que não tem monografia no EMA e nem na Farmacopeia Brasileira, mas estão na IN 2/2014? Ainda tenho dúvida nesse ponto.

- **RESPOSTA GMESP:** Não foi possível entender completamente o questionamento, seria interessante detalhá-lo.
- As espécies hoje presentes na IN 02/2014 continuarão no registro simplificado, seja por monografia publicada pelo HMPC/EMA ou pela Anvisa. Apenas espécies que apresentaram problemas com a comprovação de sua segurança e eficácia podem ser excluídas, conforme previsão já existente na RDC 26/2014.

Relacionados às mudanças dos extratos

- Temos dois produtos registrados como Produto Tradicional Fitoterápico. Como não existem monografias em compêndios oficiais ou EMA (por exemplo) e são produtos desenvolvidos pela empresa que existem há mais de 30 anos. Como será a adequação nestes casos?

- **RESPOSTA GMESP:** A empresa irá avaliar os marcadores dos produtos para verificar se pode comprovar (por meio de dados de literatura ou estudos próprios) se as substâncias selecionadas para o controle possuem ou não relação com a atividade terapêutica, ou são responsáveis pela atividade terapêutica.
- Se os marcadores atualmente utilizados forem considerados constituintes responsáveis pela atividade terapêutica, nada precisa ser feito.
- No caso do marcador ser classificado como ativo ou analítico, o produto precisaria ser ajustado conforme detalhado no Quadro 1.

- Gostaríamos de confirmar se a adequação ao EMA de produto legado pode ser apenas em relação à classificação do extrato, não necessitando ajuste de posologia ou outros dados de Segurança e eficácia?

- **RESPOSTA GMESP:** A proposta da GMESP era que, para as mudanças relacionadas aos extratos, se a alteração a ser realizada fosse restrita à descrita no quadro 1, não seria necessária nova comprovação de segurança e eficácia. A empresa deveria apresentar uma justificativa técnica da alteração realizada, justificando as mudanças e faixas adotadas.
- Caso a empresa pretenda fazer alterações maiores nos produtos, conforme já discutido anteriormente, pode ser necessária nova comprovação de segurança e eficácia.

- Produto com estudo clínico não precisa realmente fazer adequação a nenhuma das necessidades para as novas classificações de extrato (fórmula/ analítico)? Estes seriam casos em que coexistiriam as duas regras (anterior e proposta), visto que a formulação do produto destinada aos estudos clínicos foi desenvolvida considerando a legislação atual onde é permitido/necessário variação do IFAV lote a lote (extrato padronizado pelo conceito atual). Com a nova proposta esse caso teria seu extrato reenquadrado como quantificado e não poderia ter variação do IFAV lote a lote. Qual o entendimento da agência neste sentido?
- **RESPOSTA GMESP:** Esclarecemos que essa situação se aplica apenas aos produtos que tiveram desenvolvimento clínico completo com estudos do próprio produto. Não se aplica a produtos que foram registrados com dados de literatura.
- Considerando que o produto foi testado do modo que é atualmente fabricado, não temos como pedir alterações em sua fabricação, as quais alterariam o produto que teve segurança e eficácia clinicamente demonstrada. Caso seja possível comprovar que o marcador atualmente utilizado é responsável pela atividade terapêutica, o mesmo poderia ser classificado como padronizado, não sendo necessária a alteração na quantidade de extrato atualmente adicionada ao produto.
- Quando isso não for possível, a proposta inicial, aberta a discussão, é que sejam feitas adequações apenas em bula e rotulagem, sendo criados critérios específicos para a situação, semelhantes às mudanças que serão aplicadas a todos os fitoterápicos.

- Produto que tem sua segurança comprovada por literatura e estudo clínico com o próprio produto (estudos específicos em decorrência de particularidade do extrato), seriam encarados como produtos com estudo clínico em que não é necessário fazer adequação alguma ou como os demais produtos em que é necessário fazer adequações?

- **RESPOSTA GMESP:** A situação respondida na questão anterior se aplica a produtos que foram avaliados com base em estudos não clínicos e clínicos do produto, sem utilização de dados de literatura.
- Produtos registrados com base em dados de literatura seguem a regra geral.
- Esclarecemos que, para enquadrar no caso descrito na questão anterior, podem ter sido utilizados dados de literatura para substituir um estudo clínico fase I, por exemplo, mas os estudos clínicos confirmatórios devem ter sido realizados com o próprio produto em discussão.

- Durante a primeira reunião foi citado que os produtos atualmente registrados pela IN
- O que foi informado na reunião, ocorrida em 23/04/21, é que a GMESP não tinha intenção de solicitar adequação dos produtos registrados às novas monografias EMA/HMPC de registro simplificado, isso abrange mudanças em indicações terapêuticas. A não ser que se descubra que algum produto atualmente registrado não é considerado seguro ou eficaz, mas isso pode ocorrer como qualquer medicamento, conforme previsto na Lei 6360/1976.
- A situação acima se dará nos casos em que a empresa, no momento de adequação relacionada aos extratos, faça apenas as alterações descritas no quadro 1. Caso a empresa resolva fazer outras alterações, como alteração de especificação de MPV, ou alteração de fabricante de IFAV em que não sejam mantidas as características anteriormente autorizadas, serão necessários novos dados para comprovação de segurança e eficácia e possível mudança de indicações e posologia, se não for possível comprovar os requisitos atualmente vigentes.
- A ideia inicialmente proposta pela GMESP é que sejam feitas as menores alterações possíveis nos produtos para adequação ao novo conceito. Porém, entendemos que, no momento da adequação relacionada aos extratos, caso a empresa queira fazer outras adequações para reposicionamento do seu produto, poderá fazê-lo por meio do código específico, tendo que apresentar, neste caso, as comprovações necessárias.
- Essas previsões podem ser modificadas quando da realização do AIR. A GMESP solicita que, caso o setor regulado tenha sugestões para facilitação das mudanças propostas, apresente para discussão.

- O mesmo entendimento para a classificação dos IFAV de produtos com segurança e eficácia comprovados por meio da tradicionalidade ou por estudos clínicos (“IFAV padronizado mas marcador analítico”) também será válido para produtos com estudo clínico atualmente em desenvolvimento e que se encontram nessa mesma situação?

- **RESPOSTA GMESP:** Não foi possível compreender completamente a pergunta, já que foi pensado entendimento diferenciado apenas para os produtos autorizados por meio de estudos clínicos próprios.
- Os produtos em desenvolvimento terão prazo para adequação às novas regras, mas, para isso, precisamos conhecer melhor esses produtos, quantos são e em que estágio de desenvolvimento se encontram.

- Alguns produtos possuem excesso de extrato. Nesses casos a empresa entende que não é necessário reformular esse tipo de produto uma vez que a quantidade já é fixa. Como isso será encarado nos casos em que o extrato do produto será reequadrado como quantificado ou outros?

- **RESPOSTA GMESP:** Não conseguimos entender completamente essa situação, solicitamos esclarecimento ou exemplificação.

- Podem existir casos em que a formulação seja pouco concentrada em relação as diretrizes da monografia do EMA, podendo ser necessário ajustes na concentração final do produto. Como isso será encarado pela agência? Poderá ser protocolado através do assunto específico de adequação ou será necessário protocolo de novo registro?

- **RESPOSTA GMESP:** Solicitamos detalhamento da situação para podermos compreender adequadamente o caso. Entendemos que se as mudanças encaixarem-se no previsto no quadro 1, poderia ser utilizado código de assunto específico.

- Para o controle de qualidade de produtos que têm como base extratos classificados como quantificados ou outros, ainda que o ativo da formulação seja o extrato, a empresa entende que é possível seguir com o controle de qualidade utilizando o marcador como padrão, fazendo a correlação da faixa de especificação deste marcador no produto de acordo com a faixa de especificação do extrato e também da quantidade de extrato que entra no produto. O entendimento da empresa está correto?
- **RESPOSTA GMESP:** Não foi possível entender completamente o questionamento.
- Sendo consolidada a mudança, a fabricação do produto será feita conforme padronizado atualmente na Farmacopeia Brasileira/EMA e detalhado no quadro 1.
- A quantidade de extrato que entra no processo produtivo do produto não varia nos fitoterápicos obtidos de extratos padronizados e outros, mas a concentração do marcador permanecerá sendo mensurada no IFAV e no produto.

Relacionados à notificação

RESPOSTA GMESP: a IN 02/2014, ou o registro simplificado, não tem nenhuma relação com a notificação de fitoterápicos.

De acordo com a RDC 26/2014:

- *Art. 38. Somente será permitida a notificação como PTF daqueles IFAV que se encontram listados na última edição do FFFB e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida.*
- *Art. 40. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, os modelos de embalagem e folheto informativo dispostos no Capítulo VIII e Anexo IV desta Resolução.*
- *Art. 41. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, as informações padronizadas na última edição do FFFB.*
- *Mikania glomerata*, embora esteja presente na 2ª edição do FFFB, não possui monografia em farmacopeia oficial reconhecida, então não pode ser notificada.
- Conforme o Art. 41 da RDC 26/2014, só podem ser notificadas as formulações padronizadas no FFFB, incluindo a forma farmacêutica.
- O FFFB sempre cita a forma farmacêutica.
- Durante a CP para republicação da 2ª edição da FFFB, foram incluídas todas as contribuições embasadas que solicitaram diferentes formas farmacêuticas. Algumas contribuições não foram cientificamente embasadas e a COFAR pediu complementação, mas não recebeu resposta e, por isso, não há mais formulações com formas farmacêuticas diferenciadas na 2ª edição do FFFB.

Vaccinium macrocarpon Aiton

NOMENCLATURA POPULAR

Cranberry.

CÁPSULA COM DERIVADO

Fórmula (BARRETT, 2004; HEALTH CANADA, 2015; MILLS & BONE, 2005)

<i>Componentes</i>	<i>Quantidade</i>
Extrato seco do fruto	400 a 450 mg
Excipiente q.s.p.	uma cápsula

ORIENTAÇÕES PARA O PREPARO

O extrato seco deve ser preparado a partir do suco obtido com o fruto fresco, seguindo a RDE 25:1 (HEALTH CANADA, 2015; MILLS & BONE, 2005). Selecionar a cápsula conforme preconizado em *Informações gerais* em *Generalidades* e proceder à formulação.

- No caso do FFFB não citar a forma farmacêutica desejada pela empresa, poderá ser notificada outra forma farmacêutica, mas usando a diretriz de formulação e IFAV presente no FFFFB? Ex:- Cynara scolymus não cita comprimidos e só cita cápsula com derivado: poderá ser notificado um comprimido dessa espécie usando a formulação de cápsulas citada no FFFB? Nota: a IN 02/2014 não citava a forma farmacêutica, fato que dava maior liberdade para as empresas durante o desenvolvimento dos produtos.

- RESPOSTA GMESP: A IN 02/2014, ou o registro simplificado, não tem relação com a notificação de PTF.
- O registro simplificado de fitoterápicos vai permanecer conforme monografias publicadas pelo HMPC/EMA ou pelas monografias publicadas adicionalmente pela Anvisa. Na grande maioria dos casos, essas monografias não padronizam a forma farmacêutica, mas sim, o IFAV, podendo, as empresas interessadas em utilizar esse mecanismo, selecionar a forma farmacêutica mais apropriada.
- Já na notificação, só podem ser notificadas as formulações presentes no FFFB, incluindo a forma farmacêutica. Como os produtos notificados não passam por avaliação prévia, faz-se necessária a padronização de todas as informações.

- Entendi que caso a espécie esteja no Formulário, será obrigatório a empresa se adequar ao definido no formulário e ao registro simplificado. Seria isso? Esse ajuste ao registro simplificado terá o mesmo período de ajuste dado ao derivado? A empresa pode optar por não seguir o formulário e o registro simplificado?

• **RESPOSTA GMESP:** A notificação não tem relação com o registro simplificado.

- Se uma determinada formulação seja passível de notificação conforme 2ª edição do FFFB, a notificação é obrigatória.
- O registro simplificado sempre foi e continuará a ser opcional.
- Os prazos para ajustes estão ainda em discussão.

- No caso de droga vegetal ou IFAV presente tanto no FFFB quanto nas monografias da EMA: será possível seguir as monografias da EMA ou obrigatoriamente deverá ser seguido o FFFB?

- **RESPOSTA GMESP:** Quando o produto apresentar a formulação padronizada no FFFB e tiver monografia de CQ em farmacopeia reconhecida, é obrigatória a notificação.
- Em todos os outros casos, para os registrados, será mantido ou, para os novos, será possível o registro, completo ou simplificado.

PTF passíveis de notificação

- Cruzamento em fase de conclusão
- 188 formulações obtidas de 60 espécies

Quadro 1. Formulações que podem ser notificadas como PTF

Linha de produção/forma farmacêutica	Derivado	Especificações	Farmacopeias que devem ser utilizadas para padronização do controle de qualidade
Sólido - Cápsula	Extrato hidroalcoólico seco da semente de <i>Aesculus hippocastanum</i> L.	O derivado deve ser obtido com álcool etílico a 40-80%, padronizado para conter entre 16 a 28% de glicosídeos triterpênicos, calculados como aescina (método fotométrico)	Monografia para a droga disponível em: FB, USP, FA
Sólido - Cápsula	Óleo volátil de <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	O óleo volátil deve ser extraído conforme método "Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais" disponível na FB ou, em sua ausência, nas farmacopeias oficiais, contendo 70-95% de 1,8-cineol.	Monografia para o óleo disponível em: FB, USP, FJ

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/fitoterapicos-dinamizados-especificos/informes/fitoterapicos/notificacao_ptf2.pdf

Dúvidas sobre espécies específicas

... um produto, a base de extrato de *Melissa officinalis*, a monografia EMA não traz a utilização de derivado vegetal extrato seco, que hoje é utilizado pela empresa para a produção de seu PTF, e a alteração para outro derivado não traz garantia, de que o mesmo estará disponível pelos fabricantes de IFAV.

- Para quem segue o registro simplificado, já existe a previsão de adequação na RDC 26/2014 a cada vez que ocorra atualização das listas de registro simplificado.
- No caso específico, conforme atualmente previsto na RDC 26/2014, Art. 71, é preciso observar que o produto não seguiria mais o registro simplificado, podendo ser necessária a apresentação de dados adicionais de segurança e eficácia/efetividade para manutenção do registro.
- De modo a reduzir o impacto das mudanças concomitantes, a proposta inicial da GMESP é que só faria adequação a EMA quem o quiser, mas essa situação pode ser modificada.

IFAV *Mikania glomerata* Spreng que não tem monografia no EMA ou no FFFB.

- RESPOSTA GMESP: *M. glomerata* tem mono no FFFB, porém, não em farmacopeia oficial reconhecida, e por isso não poderá ser notificado.
- Os extratos obtidos de *M. glomerata* possivelmente serão enquadrados como outros, e terão que fazer os ajustes necessários a este tipo de extrato.
- As adequações ao registro simplificado são discutidas em questões específicas.

- Outro exemplo é o *Salix alba* L. em que essa espécie vegetal não está presente nem no EMA e nem na FFFB, somente outras espécies de *Salix* constam.
- RESPOSTA GMESP: *Salix alba* sozinha não tem mono no FFFB e por isso não poderá ser notificada.
- Os extratos obtidos de *Salix alba* possivelmente serão enquadrados como outros, já que as associações estão nas farmacopeias oficiais reconhecidas como outros, e terão que fazer os ajustes necessários a este tipo de extrato.
- O registro simplificado hoje (IN 02/2014) já está com a associação de espécies: *Salix alba* L., *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L., assim como o FFFB.
- As adequações ao registro simplificado já foram discutidas em questões anteriores.

Há casos em que a forma farmacêutica atual do fitoterápico não está contemplada no EMA ou FFFB, como é o caso do *Peumus boldus* Molina.

- RESPOSTA GMESP: Se não tem a FF no FFFB, não poderá ser notificado.
- Os extratos obtidos de *Peumus boldus* serão enquadrados como outros, já que se encontra como outros nas farmacopeias oficiais reconhecidas, sendo necessário o ajuste para adequação a este tipo de extrato.
- As adequações ao registro simplificado já foram discutidas em questões anteriores.

- Também preocupa a perda de indicação terapêutica ao adequar-se ao EMA, como o caso da *Passiflora incarnata* L. que perderia a indicação para ansiedade pois não consta na monografia do EMA.
- RESPOSTA GMESP: Conforme colocado na reunião 23/04/2021, não havia intenção inicial da GMESP em solicitar alterações relacionadas à mudança no registro simplificado para os produtos já registrados, mas isso será rediscutido quando do AIR. Já há a previsão na RDC 26/2014 de adequação quando da republicação do registro simplificado:
- Conforme RDC 26/2014: *Quando da atualização das listas de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, empresas que possuam fitoterápicos registrados contendo espécies que sofreram modificações que impliquem necessidade de novo desenvolvimento de produto e/ou nova metodologia analítica e/ou nova validação e/ou novo estudo de estabilidade terão um prazo de até três anos para adequação, prazo esse contado a partir da data de publicação da alteração dessas listas, nas seguintes condições: (...)*

Gerais sobre as mudanças

Quanto a publicação do novo guia, todos os produtos deverão se enquadrar ao EMA quando falamos de IFAV e para as demais mudanças continuará a RDC 38/2014?

- **RESPOSTA GMESP:** precisamos entender o que seriam as demais mudanças comentadas, considerando as mudanças concomitantes que estão sendo propostas.
- A proposta inicial da GMESP seria que as mudanças relacionadas à alteração dos extratos descritas no Quadro 1, sejam feitas por meio de peticionamento específico que será previsto para este fim.
- A mudança para notificação é feita por meio do peticionamento do cancelamento do registro do produto e posterior notificação.
- A GMESP não tinha a intenção de solicitar adequações relacionadas ao registro simplificado para os produtos já registrados, mas esse ponto será melhor discutido durante AIR e CP.
- Demais mudanças continuam seguindo a RDC 38/2014.

• Qual será o checklist de documentação para o peticionamento de adequação do CQ dos produtos atualmente registrados? E para os produtos que necessitarão de redesenvolvimento completo?

- RESPOSTA GMESP: Esclarecemos que este item ainda está em discussão. O checklist dependerá da mudança necessária no produto. Em todos os casos, deve ser apresentada justificativa da mudança a ser realizada, e layout de bula/folheto informativo e rotulagens.
- Nos piores casos, quando for necessário redesenvolvimento, deverão ser apresentados os relatórios de produção e controle de qualidade solicitadas na RDC 26/2014, à exceção de:
 - - se não houver alteração do IFAV utilizado além das descritas no Quadro I, ou de método farmacopeico anteriormente seguido, não precisam ser apresentadas as informações presentes nos Art. 13, incisos: I – VIII e Art. 15 incisos III e IV.
- Se houver alterações do IFAV além das descritas no Quadro I, precisariam ser reapresentadas todas as informações dos dois relatórios descritos.
- Se houver alteração quali ou quantitativa de IFAV no produto, entendemos que seria necessária nova validação analítica e novos estudos de estabilidade.
- Para os casos em que houver alteração nos excipientes no produto ou no extrato, entendemos que podem ser aplicados as regras estabelecidas na RDC 38/2014 para alteração de excipientes.

- Sobre as adequações que serão necessárias à rotulagem: a RDC 26/2014 ou a RDC 71/2009 passarão a possuir as diretrizes de declaração das informações sobre IFAV, marcadores, concentrações, etc. para adequação após a mudança da norma?

- **RESPOSTA GMESP:** Sim. Os itens de rotulagem de PTF estão indo para a norma que substituirá a CP 815, atendendo à solicitação do setor regulado na CP, com as alterações mínimas necessárias. A ideia era que todo o detalhamento pudesse ser feito na CP do novo guia de fitoterápicos.
- Havendo a consulta pública para republicação da RDC 26/2014, todo o detalhamento poderá ser discutido também nesta consulta pública.

- No caso da empresa desejar realizar peticionamento pós-registro durante o período de adequação que será dado (Ex: alteração de ESP e método analítico, inclusão de novo fornecedor de IFAV, nova concentração ou nova forma farmacêutica): esses peticionamentos poderão ser realizados antes da adequação definitiva do produto ao FFFB/monografias EMA (Ex: produtos que necessitem redesenvolver o IFAV ou formulação) ou não serão permitidos peticionamentos pós-registro antes que a empresa realize a adequação do produto?

- **RESPOSTA GMESP:** A ideia é que não seja permitido peticionamento com base nas previsões antigas. As alterações já devem seguir as mudanças propostas. Como foi solicitada a realização de AIR e CP, nestes momentos pretendemos avaliar e discutir prazo de adequação de produtos já em desenvolvimento.
- Para que possamos dimensionar corretamente os prazos para essas adequações, seria importante que fossem fornecidas informações sobre quantas seriam e em que estágio se encontram as mudanças que estejam sendo desenvolvidas.

- Há previsão de revisão do enquadramento regulatório para MF ou PTF registrados por pontuação ou mesmo pela regulamentação atual, por meio de levantamento bibliográfico?

- **RESPOSTA GMESP:** Não conseguimos compreender o questionamento. Solicitamos exemplificar a situação para melhor entendimento.
- De todo modo, como não havia previsão de realização de consulta pública para a RDC 26/2014, não tínhamos previsão de fazer alteração na comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos.
- As mudanças propostas seriam as já descritas anteriormente. Entendemos que o momento do reenquadramento já passou, foi na primeira renovação após a publicação da RDC 26/2014.

- Podem enviar a versão do guia atualizado (principalmente as partes relacionadas às atualizações da IN 04/2014 relacionadas à equivalência de extratos, extratos excipientes e registro simplificado de associações) para as empresas analisarem?

- **RESPOSTA GMESP:** O novo guia tem conteúdo semelhante ao da IN 04/2014 mais as atualizações relacionadas aos guias da EMA/HMPC e demais normas da Anvisa. Assim, conhecendo-se os guias EMA, pode-se ter acesso aos textos alterados no novo guia. O texto de equivalência de extratos foi discutido em evento específico.
- Do mesmo modo que a IN 04/2014, o texto proposto para o novo guia é muito extenso e, caso iniciemos sua discussão antes da CP, isso pode atrasar o processo regulatório. Adicionalmente, como foi solicitada a realização de AIR, os textos já finalizados poderão ser revistos. Assim, o guia passará por CP, e todos terão seis meses para contribuir.
- É necessário sempre lembrar que esse processo de convergência com as normativas europeias não se iniciou na Anvisa, ele é uma solicitação do setor regulado, sendo importante que os envolvidos façam uma discussão do processo europeu para sua correta internalização e possam fazer sugestões sobre como essa mudança possa ser feita com os menores impactos possíveis.
- Essa discussão é antiga e já está internalizada na FB 6, assim, desde a CP da FB 6, essas mudanças nos extratos precisariam ter sido avaliadas.

- Destacamos que apenas empresas com maior participação de medicamentos fitoterápicos em seu portfólio apresentaram informações, pelo conhecimento mais aprofundado sobre o tema. As empresas cuja participação dos fitoterápicos no portfólio é menor, que não possuem grande expertise no tema, encontraram muitas dificuldades na avaliação, de modo que entendemos ser imprescindível o acesso à proposta de novo Guia, para que seja possível a avaliação mais aprofundada e detalhada do tema.

- **RESPOSTA GMESP:** Quando foi feito o envio da ata e da apresentação ocorrida na reunião de 23/04/21, foi pedido que fosse feito um treinamento dos conceitos praticados na EMA e já incorporados na FB 6 para todos os associados. É muito importante que todos os envolvidos conheçam esses conceitos, que estão publicizados na página de internet da EMA e na FB 6.

Situação atual

- Normas já elaboradas, mas precisarão ser revisitadas pós-AIR.
- Neste momento avaliaremos os prazos para implementação das mudanças:
 - para os novos;
 - para os em desenvolvimento;
 - para o pós-registro;
 - para os produtos que passarão para notificação.

Sugestões tecnicamente embasadas são muito bem vindas

Próximos passos

- AIR e CP nos prazos cabíveis
- Solicitaremos auxílio se necessário

Obrigada!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SJA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

FORMAS DE PARTICIPAÇÃO DOS CIDADÃOS NAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consulta pública

Em 2017, a Anvisa realizou 132 consultas públicas sobre temas regulatórios. As contribuições são feitas por meio do sistema eletrônico FormulUS, durante um período pré-determinado.

<http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas>

Audiências públicas

Com o propósito de ampliar o debate sobre temas regulatórios, as audiências públicas são abertas e a participação dos interessados pode se dar de forma presencial ou virtual. A divulgação é feita por meio do Diário Oficial da União (D.O.U.). Com 15 dias de antecedência, a Anvisa disponibiliza as informações no portal.

<http://portal.anvisa.gov.br/audiencias-publicas>

Editais de chamamento

Os editais também se destinam à coleta de dados, informações e opiniões sobre temas regulatórios e são publicados no D.O.U. e no portal da Agência.

<http://portal.anvisa.gov.br/editais-de-chamamento>

Canais de acesso



Atendimento presencial na sede da Agência, de 2ª a 6ª, das 8 h às 18 h



Central de atendimento ao público: 0800 642 9782



Correspondência:
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) – Trecho 5, Área Especial 57, Brasília (DF) – CEP: 71.205-050



@AnvisaOficial



Blog: <https://portal.anvisa.gov.br/blogspot.com.br>



Youtube: <https://www.youtube.com/user/anvisaoficial>



Twitter: @anvisa_oficial



Disque Saúde: 136



Formulário eletrônico:
ouvidoria@anvisa.gov.br

São Paulo, 26 de maio de 2021

Ofício Abifina e Abiquifi nº 31/2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Gerência Geral de Medicamentos – GMED

Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinaminzados e Gases Medicinais – GMESP

A/C: Dr. João Paulo Perfeito, gerente da GMESP.

Assunto: Análise de Impacto Regulatório – AIR - referente as mudanças propostas para a regulação de fitoterápicos no Brasil.

Prezado Dr João Paulo, gerente da GMESP,

A **Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI)** e a **Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA)**, vêm respeitosamente através deste ofício, informar que as entidades em conjunto, já estão trabalhando na proposta de elaboração de relatório de Análise de Impacto Regulatório referente as mudanças propostas para a regulação de fitoterápicos no Brasil.

O objetivo desse relatório será mensurar a totalidade do impacto que a alteração da produção e controle da qualidade dos derivados vegetais trará para as empresas fabricantes de IFAV instaladas no Brasil, bem como para o legado de medicamentos fitoterápicos que já estão registrados na Anvisa, através de metodologias consagradas para este fim.

Por esta razão, a ABIFINA e ABIQUIFI, se colocam a disposição da GMESP, em tempo apropriado, para envio de informações que poderão subsidiar a Análise de Impacto Regulatório sobre o tema supracitado que será elaborada pela Anvisa.

Oportunamente, as associações agradecem a atenção e ficam à disposição para maiores informações acerca deste tema, bem como para trabalhar em conjunto com a GMESP na elaboração da AIR que será feita pela Anvisa.

Atenciosamente,

Antonio Carlos Bezerra
Presidente-executivo da ABIFINA

Norberto Prestes
Presidente-executivo da ABIQUIFI

ATA DE REUNIÃO 2020
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: ABIFINA, ABIQUIFI

SETOR (ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência – Microsoft Teams

DATA:

02/06/2021

HORÁRIO

INÍCIO: 10:00

TÉRMINO: 12:00

A reunião foi marcada, a pedido da GMESP, para discutir os dois documentos apresentados pelas associações supracitadas: um referente a pedido de realização de consulta pública para alteração da RDC 26/2014; e outro informando sobre a realização de Análise de Impacto Regulatório (AIR) referente às mudanças propostas para fitoterápicos.

Os representantes das associações colocaram que concordam com as mudanças propostas para os extratos vegetais, mas que se preocupam muito com os impactos nos produtos anteriormente autorizados, que é complexo ter que redesenvolver produtos e que a mudança trará impactos, tanto em questão de tempo como econômicos, para as empresas envolvidas, podendo fazer com que não haja recursos para investir em novos produtos. Informaram que entendem que a alteração pode causar um choque devido à abertura do mercado e trazer mais dependência externa na área de insumos farmacêuticos, e que é necessário um tempo para adequação aos novos conceitos propostos. Questionaram ainda por que não se pode ter os dois conceitos de fabricação de fitoterápicos coexistindo indefinidamente.

Os representantes da GMESP agradeceram a disponibilidade para discussão do assunto e informaram que entendem os impactos que podem ser gerados nos produtos já autorizados, tanto para as empresas como para a Anvisa. Esse ponto já foi verificado e bastante discutido internamente quando da atualização do guia de fitoterápicos, incorporando as mudanças presentes na Farmacopeia Brasileira VI edição. Exatamente por este motivo é que, antes de publicar a consulta pública referente ao novo guia, convidaram todas as associações do setor regulado envolvidas para chamar atenção para as mudanças que já vem sendo realizadas nas demais normativas publicadas pela Anvisa e discutir como viabilizar a mudança, de modo a reduzir os impactos tanto para o setor regulado como para a GMESP.

Considerando ainda as demais mudanças que poderão ocorrer para fitoterápicos devido à publicação da 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, ou quanto à atualização da lista de registro simplificado de fitoterápicos, a GMESP já fez proposta, nas duas primeiras reuniões realizadas com o setor, para redução dos impactos. A ideia inicial é que sejam feitas as alterações mínimas necessárias nos extratos, conforme Quadro 1 disponibilizado na última reunião, e apenas para os fitoterápicos que precisarem se adequar, que seriam os quantificados e outros que não tenham passado por estudos clínicos, de modo a não ser necessária comprovação de segurança e eficácia, mesmo com as alterações no registro simplificado.

A GMESP ressaltou que essa é uma mudança solicitada pelo setor regulado, pelo menos desde 2015, a qual vem sendo expressa nas deliberações da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e nas atualizações da Agenda regulatória, além de diversos eventos promovidos pelo setor para debater o modo mais apropriado de regulação de fitoterápicos. Foi solicitado que os envolvidos leiam todos os documentos disponibilizados nas duas reuniões e estudem detalhadamente a legislação europeia, de modo a verificar que é um modo bem mais simples e financeiramente adequado de fabricação de insumos vegetais e fitoterápicos, o que, em médio prazo, traria ganhos significativos para as empresas fabricantes de IFAV e de fitoterápicos, e, principalmente, para a população brasileira, por meio da disponibilização de mais fitoterápicos e a custo mais baixo.

Esclareceram ainda que a GMESP se preocupa bastante com as questões econômica e social, por isso vem desenvolvendo todas as demandas relacionadas à política de fitoterápicos, atuando em várias vertentes para auxiliar a entrada de novos fitoterápicos de qualidade, tais como a ampliação de fitoterápicos

notificados e a regulamentação dos produtos de Cannabis.

Entendendo o impacto econômico que, a curto prazo, a mudança pode trazer para as empresas, a GMESP solicitou, em todos os momentos em que essa mudança foi demandada pelo setor regulado, que esses impactos pudessem ser avaliados e planejados e está aberta para discussão de quais serão os prazos e estratégias necessárias. O setor foi convidado para discutir isso em conjunto, apresentando as propostas de prazo e alterações relacionadas, conforme colocado desde a primeira reunião, porém, considerando que são dois modos diferenciados de fabricação, controle e disponibilização das informações dos produtos para prescritores e usuários, a GMESP entende que os dois modos de produção não podem coexistir indefinidamente, por questões técnicas e legais. Quanto a este ponto, a GMESP solicitou que o setor avalie que alternativas podem existir para permitir que as mudanças sejam as menores possíveis para os fitoterápicos que precisarem se adequar.

Os representantes das associações sugeriram fazer um evento adicional ao proposto para o dia 21/06, em 22/06, para continuar discutindo as alterações propostas. Sugeriram incluir uma apresentação de um prescritor para verificar possíveis diferenças entre os modelos. Os representantes da GMESP informaram achar interessante uma nova discussão, mas sugeriram que, pelo menos por enquanto, a discussão seja focada nas empresas e nos impactos que podem ser causados nos produtos e como minimizá-los. Uma nova data será discutida para o evento, devido à inviabilidade de horário em 22/06/2021.

Por fim, a GMESP se coloca a disposição para discutir todos os pontos que sejam identificados como necessários pelo setor para que a mudança ocorra com os menores impactos para todos, mas visualizando um futuro de grandes ganhos para o setor e para o país na área de fitoterápicos.

Participantes:

Lista no Microsoft Teams.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

Não há.

OBSERVAÇÕES:



Webinar com a Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais discute a atualização das normativas de Fitoterápicos.



Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIIP

Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos,
Dinamizados e Gases Medicinais – GMESP
Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GG MED





Escopo do Webinar



558 / 888

Alterações no CQ de Fitoterápicos industrializados (MF e PTF), conforme Agenda regulatória 2021-2023.

*Revisão de aspectos regulatórios relacionados à produção e controle da qualidade de
Fitoterápicos (IN 4/14 e partes específicas da RDC 26/14).*

19/07/2021
GMESP/GGMED





Programação



19/07/2021
GMESP/GGMED

Mudanças nas normativas

Alterações no controle de IFAV

Alteração na FB

Perguntas



Mudanças nas normativas

Atualização no guia para registro e notificação de Fitoterápicos, nos pontos relacionados ao CQ

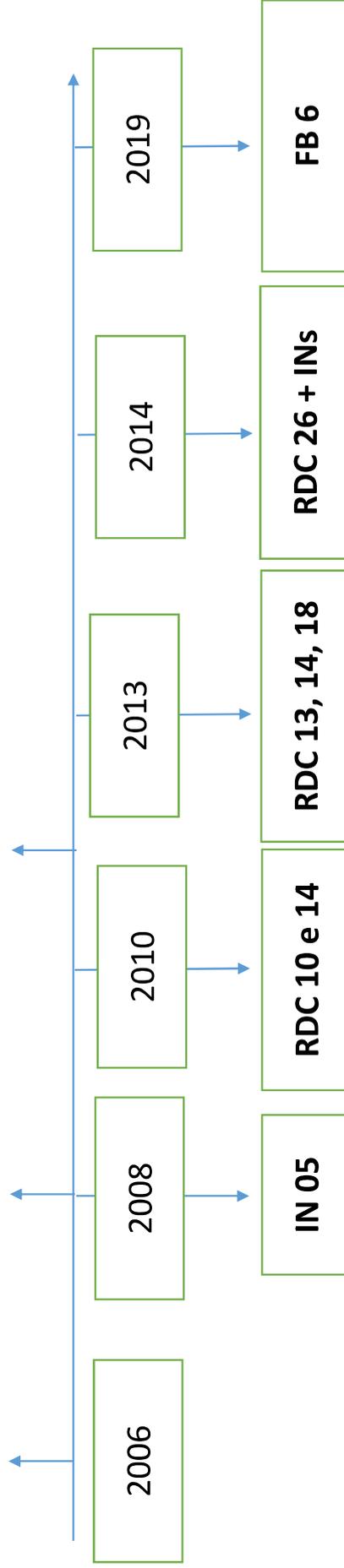
Alterações pontuais na RDC 26/2014 relacionadas ao CQ



Legislação brasileira

- ✓ Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.
(Lei 5991/1973)
- ✓ Plantas medicinais – em formas farmacêuticas – com indicação terapêutica – medicamento.
- ✓ Não há discussão de alterações nos requisitos de segurança e eficácia ou na interface com alimentos ou suplementos.



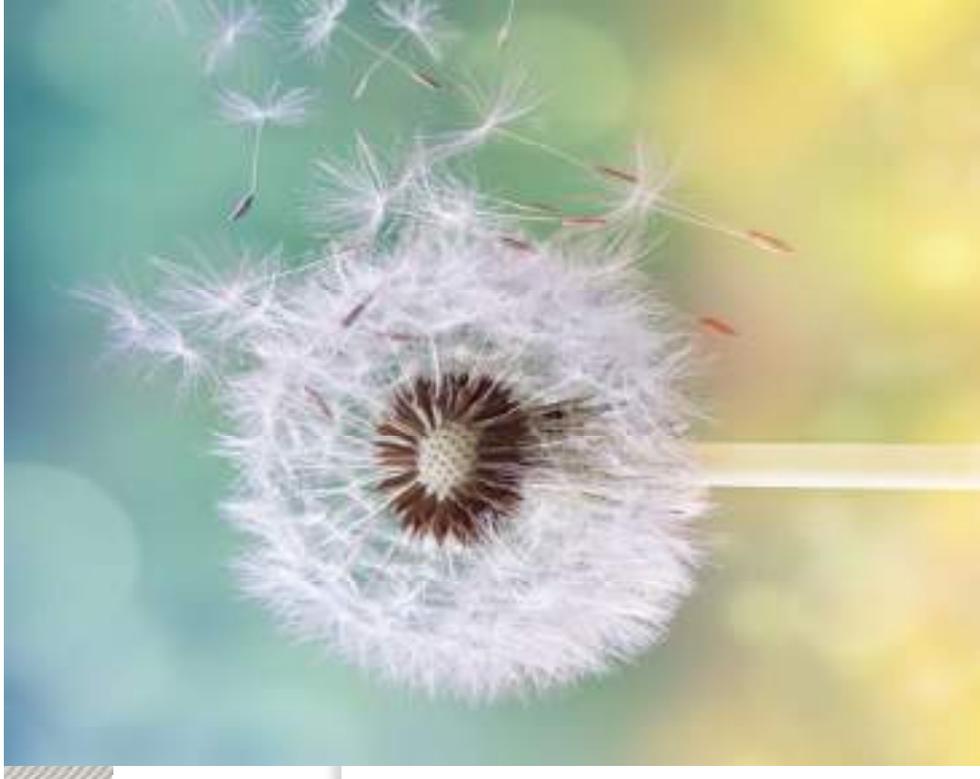


Várias publicações da Farmacopeia
Muitas reuniões com o setor regulado



Pontos evoluídos

- ✓ Ampliação do nº de espécies no registro simplificado (15X);
- ✓ Detalhamento do uso tradicional, com a criação dos PTF;
- ✓ Notificação de PTF - FFFB (já na 3ª publicação);
- ✓ Publicação do Memento e novas monografias na FB;
- ✓ Critérios para estudos não clínicos (Guia 22/2019), clínicos e uso da literatura;
- ✓ Maior controle na identificação da espécie vegetal; e
- ✓ Melhor controle de contaminantes (micotoxinas, agrotóxicos).





Pontos ainda a evoluir

Controle quantitativo de marcadores ou substâncias com atividade terapêutica, com classificação diferenciada dos extratos

Critérios de controle diferenciados dependendo do tipo de extrato



Atualização do Guia - atualmente IN 04/2014



Atualização de normas e textos técnicos;



Proposta de convergência internacional;



Solicitação do setor regulado há alguns anos.



Processo de convergência internacional

Atualização das normas desde 2012, com inclusão das melhores práticas internacionais, exemplos:

- ✓ Guia de equivalência de extratos – Austrália
- ✓ Controle de associações – Austrália, Canadá, EMA
- ✓ Controle de contaminantes – OMS
- ✓ Boas práticas agrícolas e de processamento – OMS
- ✓ Boas práticas de fabricação – PIC/S



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
EUROPEAN COMMISSION HEALTH



Australian Government
Department of Health
Therapeutic Goods Administration



Colaboração internacional

- Membro do grupo gestor do IRCH: International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines;
- Membro do GT de controle de qualidade do IRCH;
- Treinamento no *First WHO interregional training workshop on ensuring the quality of traditional, complementary and integrative medicine (TCI): Key considerations in policy and regulation to ensure quality of TCI products*;
- Contribuições em todos os últimos documentos publicados pela OMS.





IRCH

MedNet

- Current members of IRCH (34 members) - as of September 2017
- **Member Countries (31):**
 - Argentina
 - Armenia
 - Australia
 - Brazil
 - Brunei Darussalam
 - Canada
 - Chile
 - China
 - Cuba
 - Germany
 - Ghana
 - Hungary
 - India
 - Indonesia
 - Italy
 - Japan
 - Malaysia
 - Mexico
 - Oman
 - Pakistan
 - Peru
 - Portugal
 - Republic of Korea
 - Saudi Arabia
 - Singapore
 - South Africa
 - Thailand
 - United Arab Emirates
 - United Kingdom
 - United Republic of Tanzania
 - United States of America
- **Member Regional/Sub-regional bodies (3):**
 - ASEAN (Association of Southeast Asian Nations)
 - EMA (European Medicines Agency)
 - LATIN AMERICAN PARLIAMENT

Realização de Workshop específico sobre CQ proposto pelo Brasil



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Cooperação internacional

- ✓ Participação nas discussões HMPC;
- ✓ Discussão de requerimentos de CQ com USP;
- ✓ Cooperação Japão, discussão Kampo;
- ✓ Cooperação China, discussão MTC;
- ✓ Discussão de práticas com África do Sul;
- ✓ Discussões BRICS;
- ✓ Tentativas de convergência com Mercosul e PANDRH;
- ✓ Formação de nova rede Latino-Americana;
- ✓ Palestras sobre regulação em diversos países.





Processo de atualização do Guia de Fitoterápicos

O guia foi revisado em 2016 e 2017 pela equipe técnica, após inúmeras solicitações do setor regulado;

Foram contratadas especialistas para conclusão da revisão em 2020, porém, não finalizaram;

Foram consideradas contribuições recebidas de Associações;

Trabalho acelerado pela equipe em 2021 após solicitação de Associação do setor;

Contatos com diferentes áreas da Anvisa, OMS, EMA, MS e MAPA; e

As Associações envolvidas foram convidadas para discussão do melhor processo de mudança, com menos impactos para todos.



Principais pontos atualizados no Guia

- ✓ Novas normas publicadas pela Anvisa;
- ✓ Inclusão de orientações publicadas na área de Fitoterápicos do site da Anvisa, incluindo FAQ;
- ✓ FB 6 e os documentos publicados pela Farmacopeia, como DCB e Formulário Fito;
- ✓ Documentos internacionais, tais como OMS, EMA, FAO, ICH, TGA e norma Santé;
- ✓ Atualização da literatura científica disponível no último guia; e
- ✓ Orientações técnicas já padronizadas na equipe mas não publicadas.

Guia de orientação para registro de
Medicamento Fitoterápico e
registro e notificação de
Produto Tradicional Fitoterápico

Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Uniterápicos (CUBF)

Comissão Direta de Medicamentos (CDM) (CDM-1)

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUCM) (SUCM-1)



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério de
Saúde

Brasil
República
Federal



Documentos comumente utilizados

WHO: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/

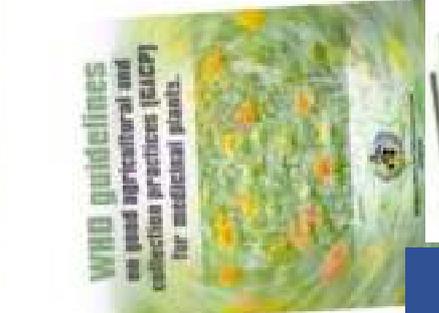
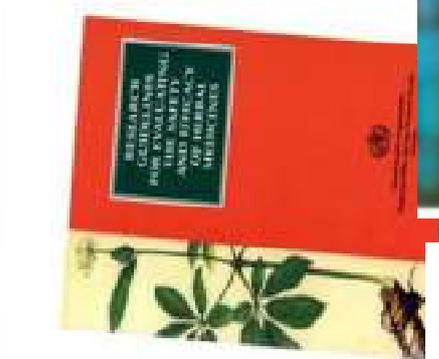
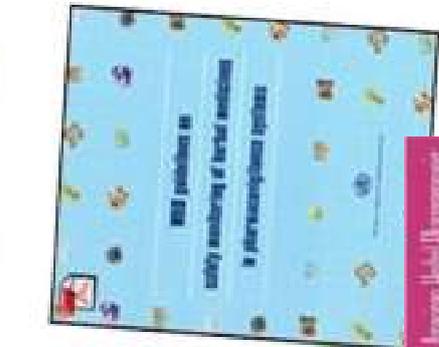
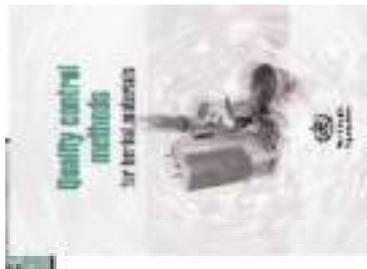
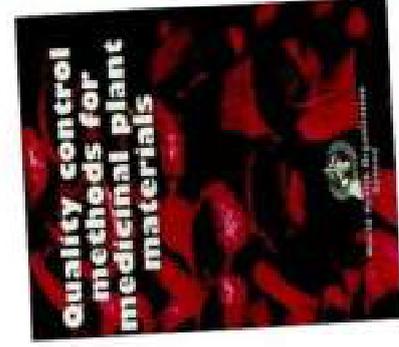
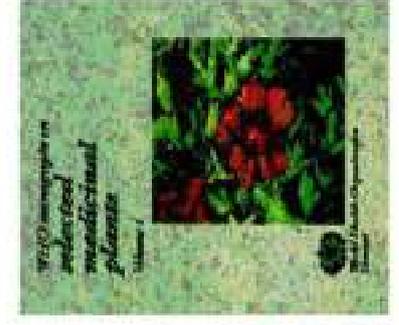
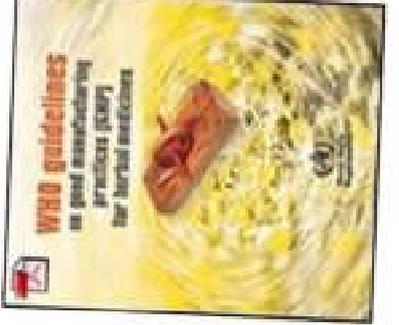
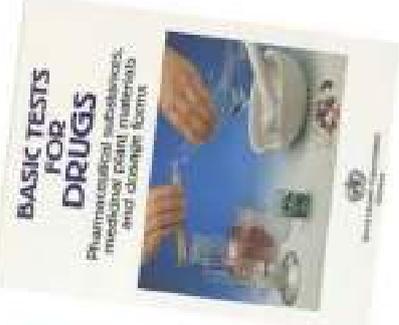
EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>

ICH: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/legislation-guidelines/guidance-documents/quality-guide.html>

Table 1
 High quality medicinal plant materials

1. Botanical identification	2. Good agricultural and collection practices (GACP)	3. Good manufacturing practices (GMP)	4. Good storage practices (GSP)
5. Good distribution practices (GDP)	6. Good laboratory practices (GLP)	7. Good clinical practices (GCP)	8. Good pharmacy practices (GPP)
9. Good medical practices (GMP)	10. Good patient practices (GPP)	11. Good health practices (GHP)	12. Good life practices (GLP)



Herbal medicinal products: scientific g



The European Medicines Agency's scientific guidelines on herbal medicinal medicine developers prepare marketing authorisation applications for hum medicines.

Use the links below to find guidelines that are specifically related to herbal med

- Quality

Questions and answers

- Questions and answers on quality of herbal medicinal products/traditio products

Reflection papers

- Level of purification of extracts to be considered as herbal preparatio
- Markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medi herbal medicinal products
- Microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional p
- Quality of essential oils as active substances in herbal medicinal pro medicinal products
- Stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal in
- Use of fumigants
- Use of recovered/recycled solvents in the manufacture of herbal pre medicinal products/traditional herbal medicinal products

Concept papers

- Development of a reflection paper on new analytical methods/technic herbal medicinal products
- Development of a guideline on preparation of herbal teas
- Non-pharmacopoeial reference standards for herbal substances, her medicinal products/traditional herbal medicinal products

Non-clinical

Guidelines

- Assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations
- Non-clinical documentation in applications for marketing authorisation / registration of well-established and traditional herbal medicinal products
- Selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal

Public statements

- Allergenic potency of herbal medicinal products containing soya or peanut protein
- Capsicum/capsaicin containing herbal medicinal products
- Chamomilla containing herbal medicinal products
- Contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids
- CPMP list of herbal drugs with serious risks, dated 1992
- Environmental risk assessment of herbal medicinal products
- Herbal medicinal products containing cimicifugae racemosae rhizoma - serious hepatic reactions
- Risks associated with the use of herbal products containing Aristolochia species
- Use of herbal medicinal products containing asarone
- Use of herbal medicinal products containing estragole
- Use of herbal medicinal products containing methyleugenol
- Use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran
- Use of herbal medicinal products containing thujone
- Use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)

The HMP also publishes public statements in case an individual herbal substance assessments did not lead to the establishment of an EU herbal monograph. They are available in the Find medicine search.

Reflection papers

- Ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products
- Risks associated with furocoumarins contained in preparations of Angelica archangelica L.



Mudanças técnicas principais no guia



- ✓ Alteração na ficha agronômica;
- ✓ Mudanças nos limites de aceitação;
- ✓ Aceitação de documentos tipo CEP da EDQM;
- ✓ Atualização da notificação conforme novo FFFB;
- ✓ Quadros saíram (reações farmacognósticas, BPA);
- ✓ Outros foram atualizados (testes aplicáveis a derivados e PA); e
- ✓ Estrutura diferenciada, mais técnica (publicação conjunta de guia popular).



Inclusão de esclarecimentos sobre:

uso de espécies vegetais
como excipientes

uso indistinto de espécies
vegetais

registro simplificado de
associações

teste de
desintegração/dissolução

comparação de métodos

equivalência de extratos

terceirização de ensaios

especificações do
Fitoterápico em bulas,
folhetos informativos e
rotulagens



Controle de qualidade

Drogas vegetais



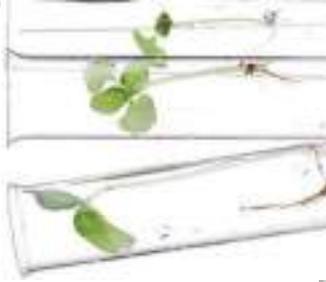
Material de acondicionamento



Excipientes



Derivados vegetais



Produto acabado





Etapas de controle

I - Identificação

II – Teor

III - Contaminantes

IV - Estabilidade





Alterações pontuais na RDC 26/2014

- ✓ Consolidação de suas atualizações;
- ✓ Atualização de normas citadas;
- ✓ Inclusão dos conceitos publicados em outras normas da Anvisa; e
- ✓ Prazos de adequação à mudança proposta no Guia.





Qual a mudança no controle quantitativo?

Permitir que os produtos sigam as Farmacopeias



RDC 511/2021



Mudança nas especificações Controle conforme IN 04/2014

Quadro 4 - Limite de variação permitido do teor de marcador, na liberação do lote e no estudo de estabilidade do fitoterápico.

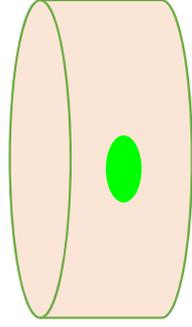
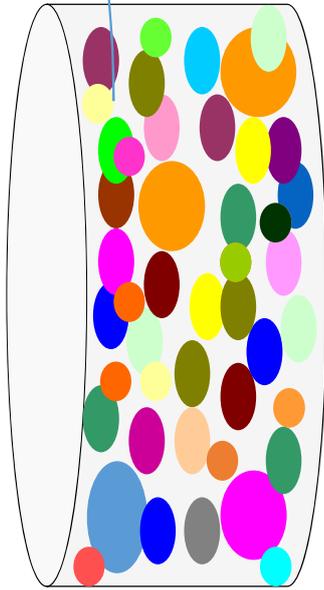
Limite de variação permitido da especificação do teor	Quando for marcador ativo	Quando for marcador analítico
Na liberação do lote	$\pm 15\%$	$\pm 20\%$
No estudo de estabilidade	$\pm 10\%$	$\pm 10\%$
Variação total permitida	$\pm 25\%$	$\pm 30\%$





Principal diferença na abordagem

Brasil

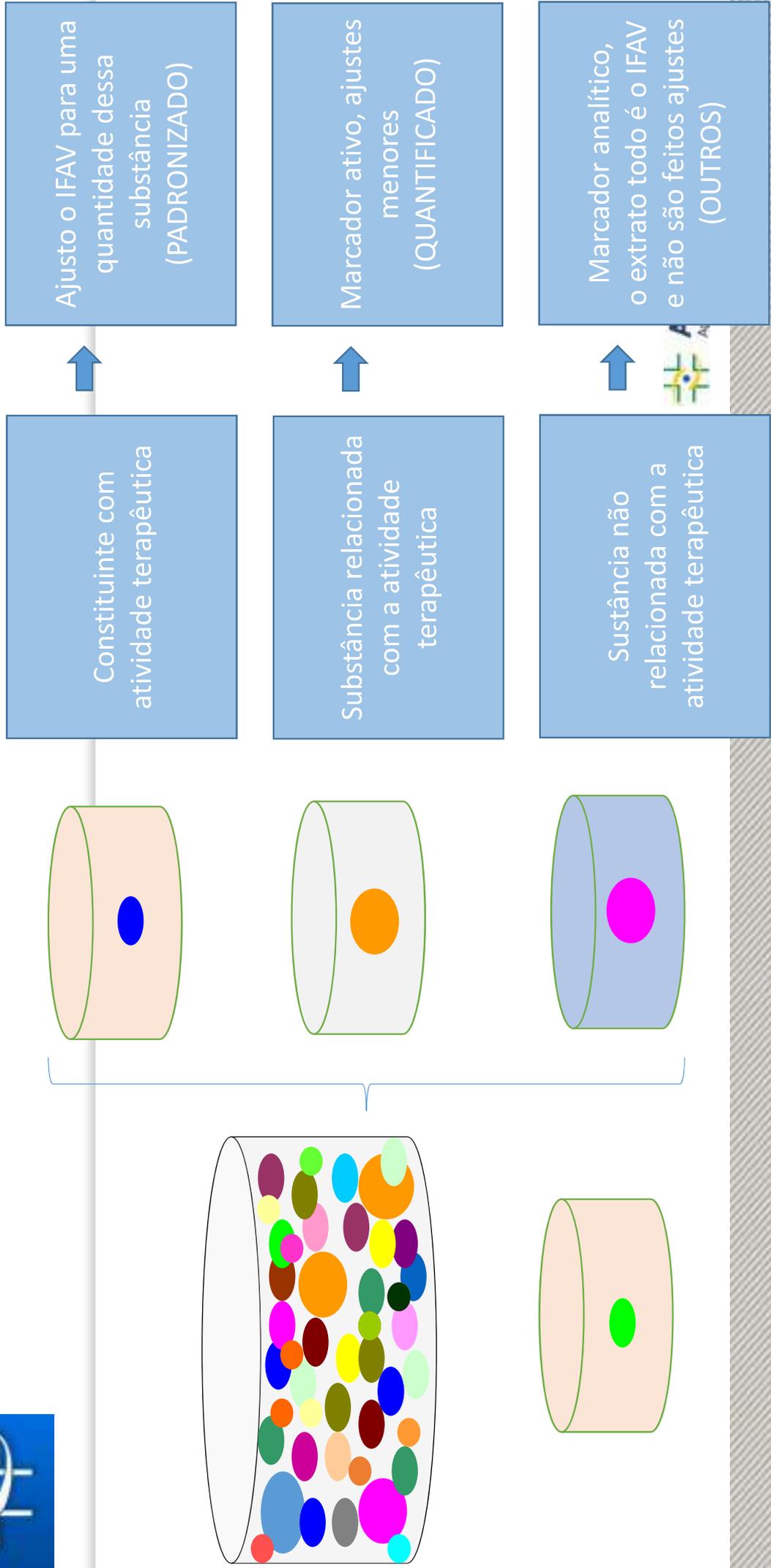


Escolhe-se uma substância como marcadora, independente da relação com a atividade terapêutica

São feitos ajustes considerando-se este marcador (mistura de lotes ou excipientes)

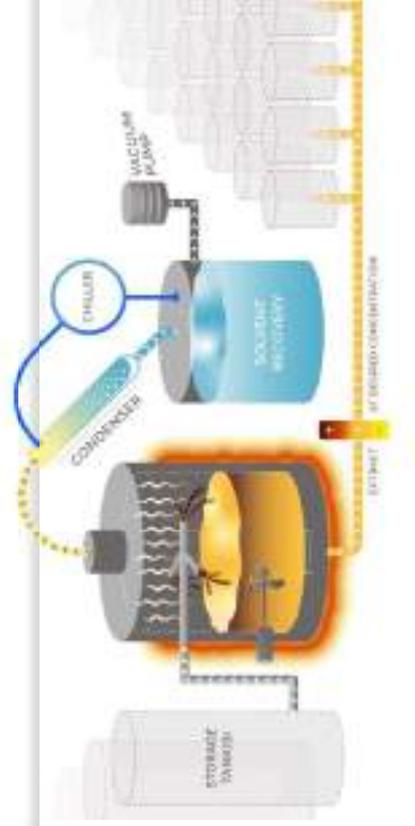


Controle relacionado com o tipo de derivado





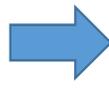
Outros conceitos importantes



Extrato genuíno



Excipiente



Extrato

DER: relação qnt. de planta : extrato obtido
DERgenuíno ≠ DER



*Imagem obtida em Google imagens



Farmacopeia brasileira – 6ª edição

Extratos padronizados

Correspondem àqueles extratos ajustados a um conteúdo definido de um ou mais constituintes responsáveis pela atividade terapêutica. O ajuste do conteúdo é obtido pela adição de excipientes inertes ou pela mistura de outros lotes de extrato.

Extratos quantificados

Correspondem àqueles extratos ajustados para uma faixa de conteúdo de um ou mais marcadores ativos. O ajuste da faixa de conteúdo é obtido pela mistura de lotes de extrato.

Outros extratos

Correspondem àqueles extratos não ajustados a um conteúdo específico de constituintes. São definidos essencialmente pelos parâmetros de seu processo de fabricação, como por exemplo a qualidade da droga vegetal, seleção do líquido extrator e condições de extração; bem como suas especificações. Os marcadores não necessariamente apresentam atividade terapêutica estabelecida, sendo considerados marcadores analíticos. O teor dos marcadores não deverá ser inferior ao valor mínimo indicado na monografia.

Relação Droga Extrato (RDE)

Corresponde à relação entre a quantidade de droga de origem natural empregada na produção de um extrato e a quantidade final de extrato, expresso em peso (p/p) ou volume (p/v).

Relação Droga Extrato nativo (RDEnativo)

Corresponde à relação entre a quantidade de droga vegetal usada no preparo de um extrato e a quantidade do extrato nativo obtido. Deste modo, quando não houver adição de adjuvantes ao um extrato nativo, a RDE e a RDEnativo deverão apresentar os mesmos valores. Por outro lado, os valores observados para RDE e a RDEnativo deverão ser distintos em operações que houver adição de adjuvantes ao extrato nativo. Oleorresinas são geralmente produzidas sem a necessidade de adição de adjuvantes de processamento, consequentemente a RDE e a RDEnativo são geralmente idênticas. Para os extratos moles e líquidos, para os quais necessariamente há a presença de excipientes ou adjuvantes de processamento o RDE e o RDEnativo são idênticos (exemplo: geralmente 20 a 30% de água em extratos moles e álcool etílico nas tinturas).



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Relevância farmacológica dos constituintes conhecidos	Tipo de extrato	Parâmetros quantitativos		Ajustes permitidos
		Constituintes monitorados (critério de aceitação)	Quantidade de extrato genuíno no produto acabado	
Constituintes com atividade terapêutica conhecida	Padronizado	Constituinte ativo - Constante (valor de referência \pm margem de aceitação)	Variável	Adição de excipientes inertes Mistura de lotes
Possuem relação com a atividade terapêutica	Quantificado	Marcador ativo - Faixa	Constante	Mistura de lotes
Não possuem relação com a atividade terapêutica	Outros	Marcador analítico - Variável (um valor mínimo é pré-estabelecido)	Constante	Nenhum



Classificação dos extratos

Os farmacopeicos são definidos nas monografias farmacopeicas.

Os novos – proposta elaborada pela empresa com base em estudos não clínicos, clínicos e dados de literatura.

Tipo de extrato	O que é necessário para se enquadrar nesta classificação
Padronizado	São necessários estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle, se avaliada sozinha, apresenta o mesmo efeito que todo o IFAV
Quantificado	São necessários estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle apresenta relação com a atividade terapêutica
Outros	Não existem estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle é responsável total ou parcialmente pela atividade terapêutica



O que muda nos produtos

Tipo de extrato	Na fabricação	Nas especificações	Na rotulagem/bula/folheto
Padronizados	<p>-</p> <p>Opcional - pode variar a quantidade de IFAV adicionado</p>	-	<p>Se ampliar a qnt. de IFAV no produto – informar.</p> <p>Inclusão do tipo de líquido extrator e da informação sobre purificação, se ocorrer.</p>
Quantificados	<p>Não há mais diluição do IFAV com excipientes</p>	<p>Aceita-se uma faixa mais ampla para marcador no IFAV e produto acabado</p>	<p>Marcadores ativos dados como um range.</p> <p>Inclusão do tipo de líquido extrator.</p>
Outros	<p>O IFAV entra no processo de fabricação sem modificações.</p> <p>Não há mais diluição do IFAV com excipientes e mistura de lotes</p>	<p>O controle é dado como mínimo do marcador</p>	<p>Não é informado o marcador.</p> <p>O teor é dado em quantidade de extrato, ou a quantidade de planta.</p> <p>Inclusão do tipo de líquido extrator.</p>



Alteração na fabricação e especificações

Mudanças	Para o fabricante do medicamento	Para fabricante do IFAV
Padronizados	- Se quiser, amplia a faixa de IFAV a ser adicionado na fabricação	-
Quantificados	Não vai mais diluir com excipientes, amplia a faixa de especificação	Não vai mais diluir com excipientes, amplia a faixa de especificação
Outros	Vai receber o extrato e proceder à formulação, amplia a faixa de especificação	Extrair o produto conforme método padrão, sem alteração do extrato genuíno obtido, amplia a faixa de especificação



Exemplo de mudança - Alcachofra

	Controle atual	Controle proposto
Marcaador	Quantificação de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico, uma vez que os estudos clínicos avaliados utilizaram extratos padronizados nesses marcaadores	Ácido clorogênico, marcaador analítico
Variação	24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico. Escolhe-se um valor intermediário $\pm 15\%$	Mínimo de 0,7% de ácido clorogênico
Controle	Não existe em farmacopeia reconhecida	Previsto na Farmacopeia Brasileira e demais farmacopeias reconhecidas
Orientação	Como não há método oficial para a quantificação conjunta dos derivados cafeoilquímicos, necessário validar métodos próprios. Devem ser identificados e quantificados: ácido clorogênico (ácido 3-O-cafeoilquínico); ácido criptoclorogênico (ácido 4-O-cafeoilquínico), ácido neoclorogênico (ácido 5-O-cafeoilquínico), ácido 1,5-di-O-cafeoilquínico, ácido 1,3-di-O-cafeoilquínico, ácido 3,4-di-O-cafeoilquínico; ácido 3,5-di-O-cafeoilquínico e ácido 4,5-di-O-cafeoilquínico, além do ácido cafeico.	Seguir método farmacopeico

Mudança no marcaador opcional



Farmacopeia Brasileira



- Harmonização de conceitos com a Farmacopeia Europeia
- 83 monografias em drogas vegetais;
- 22 tinturas;
- 19 extratos fluidos;
- 25 óleos, gorduras e ceras.

▪ <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Plantas+medicinais+Pronto.pdf/1b7220eb-a371-4ad4-932c-365732a9c1b8>





Inclusão dos termos na FB

- As definições internacionais de extratos começaram a ser discutidas na FB em 2015;
- Constam das atas antes da publicação do 1º suplemento da 5ª edição;



FARMACOPEIA
BRASILEIRA



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

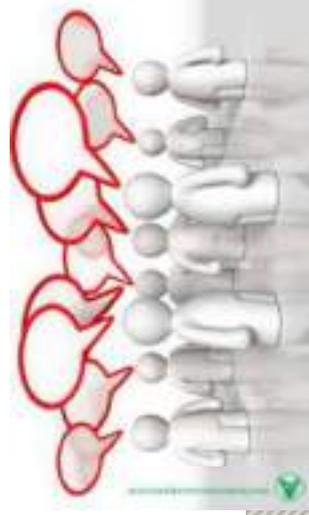


Inclusão dos termos na FB

CP 159/2016:

Trata-se da proposta de atuação regulatória, para a inclusão de 01 (um) novo capítulo de métodos gerais de Farmacognosia e de 91 (noventa e uma) monografias _ farmacopeicas de plantas medicinais, para compor a Farmacopeia Brasileira, 6a edição

O texto do Capítulo Geral de Farmacognosia submetido para consulta pública pela COFAR contém a descrição dos Métodos Gerais harmonizados com o Mercosul tendo sido aprovado pelo Comitê Técnico Temático de Farmacognosia da Comissão da Farmacopeia Brasileira, em 10 de março de 2015.





Inclusão dos termos na FB



- CP 159/2016: houve solicitação de prorrogação, por 60 dias, a partir de carta recebida da ABIFISA e assinada pelas associações: ABIFINA, ALANAC, GRUPO FARMABRASIL e SINDIFAR-RS.
- Contribuições de Associação, solicitando deixar as definições mais parecidas à Farmacopeia Europeia.
- Culminou na publicação do 2º suplemento da 5ª edição, em 11/10/2017, em que são citados os termos: RDEgenuíno, extrato padronizado, quantificado ou outros.



Inclusão dos termos na FB

✓ Posteriormente, as definições de Farmacognosia foram submetidas a CP específica para maior convergência com a Farmacopeia Europeia (CP 469/2018).

✓ Na sua opinião, quais são os efeitos esperados da proposta contida nesta CP?

ASSOCIAÇÃO: A proposta adapta e/ou adota conceitos que estão alinhados a definições já praticadas internacionalmente, o que traz benefícios a comunidade de forma geral. Estes benefícios favorecem tanto a importação como exportação de produtos, ampliam a oferta de medicamentos para a população brasileira. Também passa a classificar o extrato vegetal (derivado) em função das informações/estudos disponíveis relativos a eficácia e segurança do mesmo. O que faz com que os constituintes presentes no derivado vegetal (extrato) tenham maior ou menor importância na avaliação, conforme a sua relação com a atividade. Não sendo visto de forma generalizada. Isso permite que o extrato na sua totalidade, assuma maior relevância quando ele é responsável pela atividade. Desta forma não se foca apenas os marcadores analíticos.



Inclusão dos termos na FB e FFFB

- Nenhuma contribuição do setor industrial foi recebida contra a alteração do conceito;
- Culminou na publicação da 6ª edição da FB em 12/08/2019.
- Publicação da 2ª edição do FFFB em 27/01/21.

Ambos incluem a publicação dos termos internacionais



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



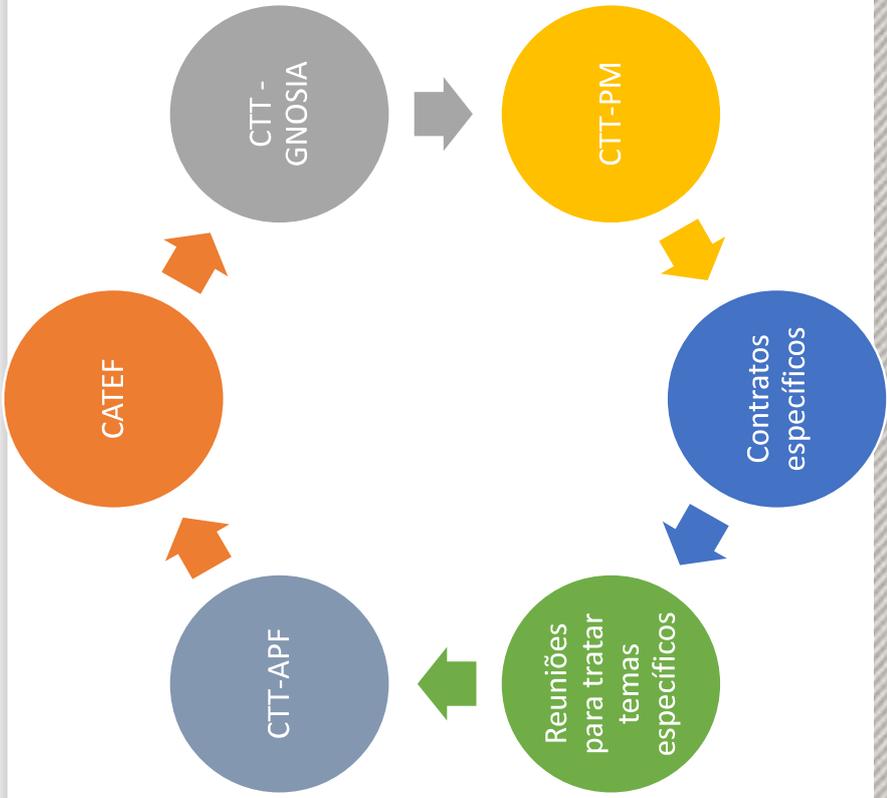
Histórico – inclusão dos termos na FB

- Em todo esse processo, havia representante do setor regulado no CTT de Farmacognosia, que era o responsável pela definição dos conceitos para publicação na FB.
- Mudanças discutidas e aprovadas também pelo CTT-APF.
- Todas as mudanças passaram por CP e ampla discussão desde 2015.





Intensa interação com a Academia





Argumentos utilizados para a mudança

Que os extratos utilizados no Brasil são alterados para reduzir a variação e centralizar em um marcador

Que os extratos alterados não garantem segurança e eficácia do Fitoterápico

Que saem mais caros por serem feitos exclusivamente para o Brasil

Que impossibilitam a utilização das monografias de segurança e eficácia da EMA/HMPC

A convergência da regulamentação internacional possibilita a entrada dos Fitoterápicos brasileiros em mercados internacionais

O controle aplicado no Brasil dificulta o desenvolvimento de novos produtos



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



País	Número de produtos registrados
Alemanha	10.000 medicamentos registrados – 5% de venda sob prescrição médica
Reino Unido	3.000 medicamentos registrados, 350 tradicionais, a maioria OTC
Emirados árabes Unidos	70.000 medicamentos complementares – todos OTC
Austrália	10.000 medicamentos complementares
Cuba	Registra apenas os importados (41). Para os nacionais, solicita-se que a empresa siga BPF
Singapura	10.000 da Medicina Chinesa (100% OTC). Os produtos da Medicina ocidental não são registrados
México	190 medicamentos fitoterápicos e 400 remédios herbolários (como chamam os tradicionais lá) – 95% OTC
Hong Kong	9.000 medicamentos (proprietary chinese medicines) registrados, além destes podem ser comercializados sem nome de marca e registro outros produtos tradicionais
Omã	Registra apenas a empresa – 21 empresas de fitoterápicos ocidentais; 3 da medicina tradicional chinesa e 1 da ayurveda
Coreia	400 medicamentos
Peru	400 produtos naturais de uso em saúde, 95% OTC
Índia	8.000 registrados + 5000 ayurveda
Armênia	4 – 90% OTC
Tanzânia	Como “Raw traditional medicine” – 200 notificados; como medicamento
China	70.000 produtos, 5515 monografias farmacopeicas, 267
Azerbaijão	Não sabe o número exato –
Indonésia	13.000 da Jamu - medicina tradicional local - 100% OTC, 48 medi

Brasil
300 Fitoterápicos registrados e
4 notificados

Future development of global regulations of Chinese herbal products²⁷

Tai-Ping Fan^{a,*}, Greer Deal^{b,1}, Hoi-Lan Koo^{c,1}, Daryl Rees^d, He Sun^e, Shaw Chen^f, Jin-Hui Dou^f, Valery G. Malcarovs^g, Olga N. Pozharitskaya^g, Alexander N. Shikov^g, Yeong-Shik Kim^h, Yi-Tsau Huangⁱ, Yuan-Shiun Chang^j, William Jia^k, Alberto Dias^l, Vivian Chi-woon Wong^m, Kelvin Chan^{n,ov}

In search of the "tradition" for non-Western herbal medicinal products

Table 3 Comparison of herbal regulations in Eurasia, Australia, North America and South America.

Regulatory Agency	Eurasia		North America		South America	
	Russia	Australia	Canada	US	Brazil	
Major legislation or guidance documents	Ministry of Public Health and Social Development of Russian Federation Federal Law No. 61 FZ (dated 12.04.2010) "About circulation of drugs"	Office of Complementary Medicines (DCM), Therapeutic Goods Administration (TGA) Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARCCCM)	Natural Health Products Directorate (NHPD), Health Canada Natural Health Products Regulations (under Food and Drug Act)	Food and Drug Administration (FDA) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance for Industry Botanical Drug Products Botanical Drug Products (Food/drug/medical device/cosmetics)	The National Health Surveillance Agency (ANVISA) Resolucao-RDC No. 14, de 31 de Marco de 2010 Resolucao RDC No. 14, 31 March 2010	
Category where herbal products can be registered (other than supplements or health food)	Herbal medicinal preparations	Complementary Medicine	Natural Health Product	Botanical Drug Products (Food/drug/medical device/cosmetics)	Herbal Medicines (prescription and OTC)	
Pharmacopoeia	State Pharmacopoeia of Russian Federation	British Pharmacopoeia	Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, the Homeopathic Arzeneimittel, the Pharmacopoeia Francaise or the European Pharmacopoeia Rossale	United States Pharmacopoeia (USP)	Brazilian Pharmacopoeia (Farmacopoeia Brasileira)	
Mutual recognition	No Herbal medicinal preparation can be classified into 5 different categories, namely Medicinal plant materials, Standardised non-refined or galenic formulations, Novel-galenic formulations, Active pharmaceutical ingredients (API) and Combined phytopreparations	Not stated Level of evidence in supporting efficacy and safety: Early market access for low-risk complementary medicines through listed medicine system (2 tier-system)	Health claim schedules with reference to US FDA	No Clinical trials in the US required despite traditional use history: Marketing under OTC Drug Monograph versus Approved NDA	No Herbal medicines have the same status as other medicines; safety & efficacy must be demonstrated or 'traditional use' (20 years); very particular requirements for quality and reproducibility of herbal medicines.	



Publicações relacionadas



- This way, a mistake can be made when determining the medicinal dose according to the marker in the simplified registration. When we talk about plants/ herbal drugs there is not always a scientific proof about the active ingredient. This information exists for a few plants...
- ...herbal drug and its derivatives are complex matrixes and with several substances interacting with each other in a synergic way, all of this makes sense again, *i.e.*, when we talk about herbals in most of the time the active ingredient is the total extract and not a substance or an isolated fraction.
- It is possible that when getting anxious for better control of the materials, desiring more result accuracy and better answers in relation to efficacy and product safety, was created a distance to the herbal concept and approach to regard this as a synthetic substance, which can create big problems for the quality of herbal material.
- The same thing can be said about the focus on the analytical marker instead of the extract in the registration process and the extraction process. This is also a situation that favors the adulteration and disfavors the control of the process, because, most of the times, the quality of the extract, in this situation, is measured by the marker and not by the composition of the total extract.





A concentração do controle em um marcador

- “in fact, an excessive focus on a particular marker may actually diminish product quality.”

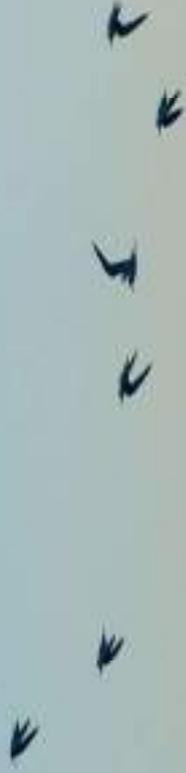
(What's the difference between a marker compound and an active ingredient. Nutrition science news, 2011)

Overall, the standardization of a botanical based on a marker compound was found not to be a reliable method when compared to *in vitro* bioactivity. A marker compound is often not the biologically active component of a plant and therefore the level of such a marker compound does not necessarily correlate with biological activity or therapeutic efficacy.

RUIZ, GG. A Lack of Bioactive Predictability for Marker Compounds Commonly Used for Herbal Medicine Standardization. [PLOS One](#). 2016; 11(7): e0159857.



Longo histórico de discussão dessa mudança de conceito



- Solicitação do setor regulado há pelo menos 10 anos;
- Discutido por meio de muitas reuniões, eventos públicos e consultas públicas;
- Não foi recebida nenhuma manifestação contra a mudança;
- O setor acompanha a mudança pelo menos desde 2015;
- Internamente: processo de estudo, discussão interna, com a Academia e evolução do entendimento regulatório.



Próximos passos

- Atualização do Guia + alterações pontuais na RDC 26/2014.
- Guia passaria por CP e as alterações na 26/2014 seriam mínimas de modo que as mudanças já pudessem ser colocadas em prática pelos interessados.
- Recebido solicitação para realização de AIR e CP da RDC 26/2014 – Foco nas mudanças do CQ.
- Esperando as contribuições do setor quanto ao prazo de adequação desde as primeiras reuniões + 30 dias.
- Rito regulatório diferente RDC e Guia.





Perguntas



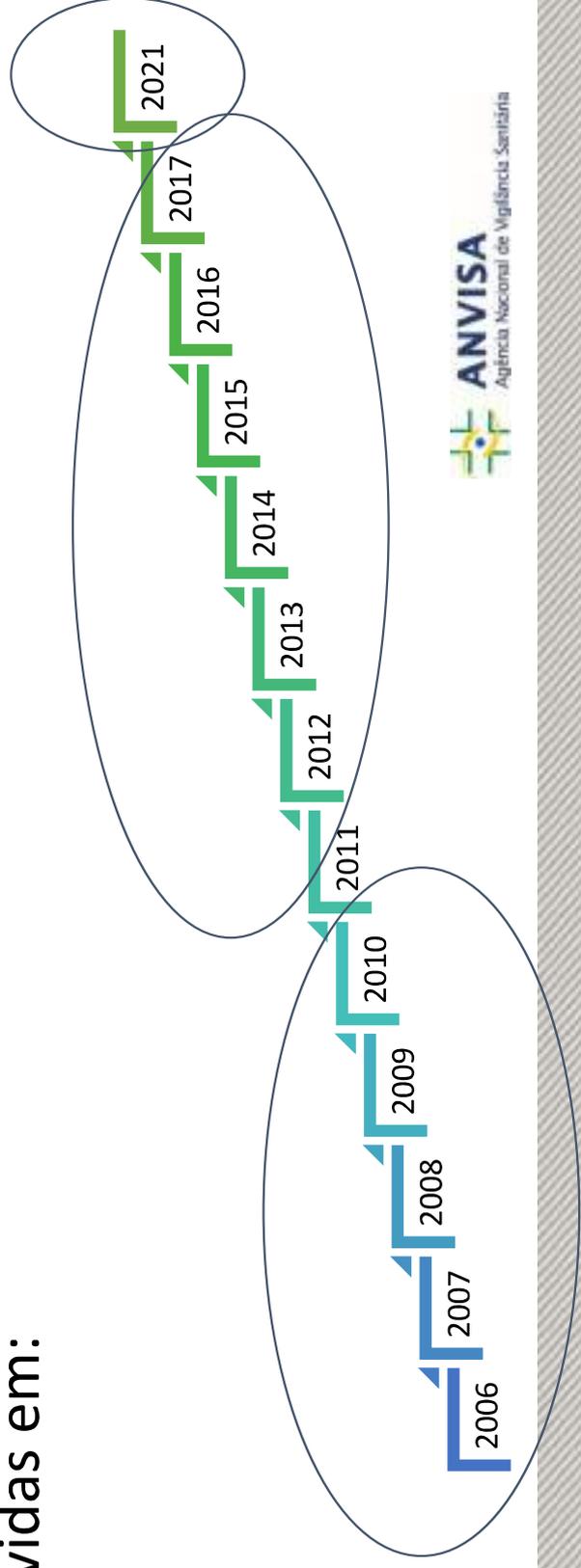


Por que a Anvisa resolveu retomar agora esse tema?



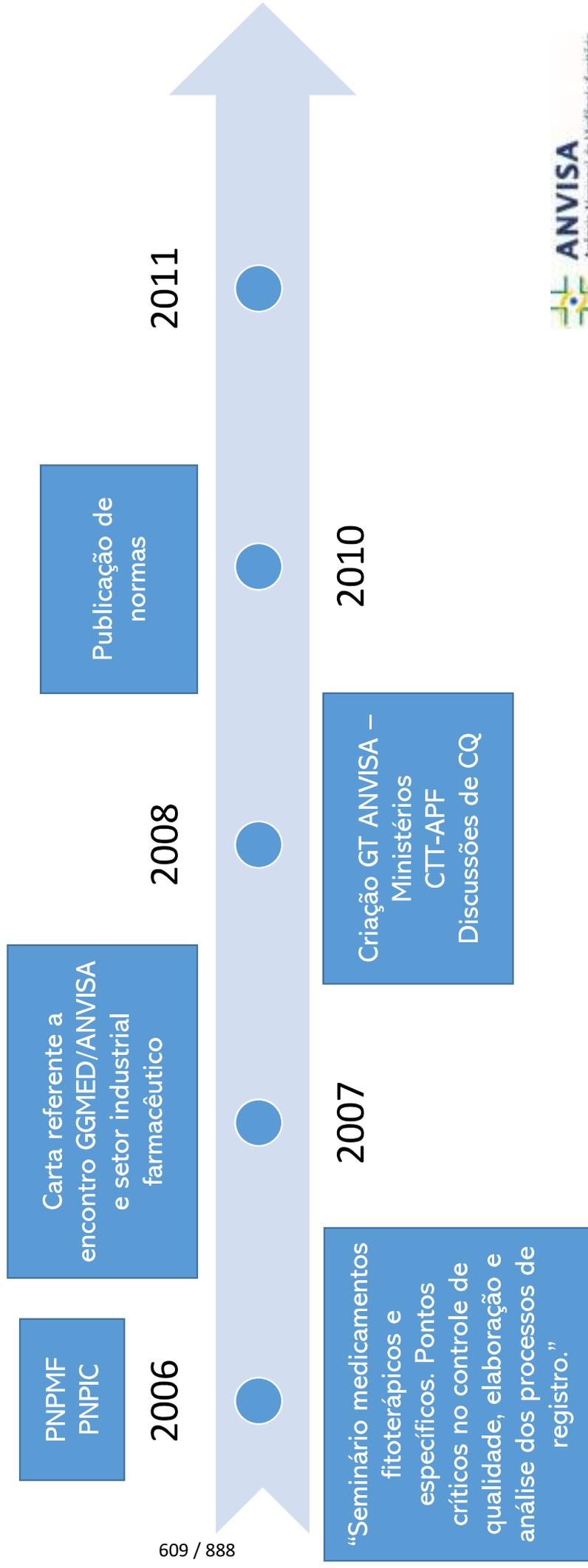
Do histórico de solicitações e discussões

- Discussões com a FB
- Discussões para autorização de produtos, dividas em:





Inclusão nas normas de autorização de produtos





Histórico - 2008



- **15/01/2008** – criação de GT englobando áreas relacionadas da Anvisa, MS, MAPA, MMA, MDA.
- **2008** – Criação do CTT - APF na FB.
- **09/05/2008** – reunião do GT ANVISA + Associação do setor.
- **05/06/2008** – CATEF para discutir alternativas ao CQ.
- **26/06/2008** – reunião conjunta do GT com Associação.
- **04/09/2008** – reunião da GMEFH com professores convidados para discutir alternativas ao CQ de Fitoterápicos.



Histórico - 2010

09/03/2010 – É publicada a RDC 10, que “Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências” .

05/04/2010 – É publicada a RDC 14, que substituiu a RDC 48/2014, para registro de Fitoterápicos.

16/04/2010 – É publicada a RDC 17, que dispõe sobre as BPF de Medicamentos, incluindo capítulo de Fitoterápicos.



RDC 14/2010

- ✓ Introduce o controle biológico em substituição ao controle químico dos marcadores;
- ✓ Alternativas ao CQ em associações, quando o controle individual de marcadores não é possível, sendo aceita justificativa mais perfil e determinação do maior número possível de marcadores;
- ✓ Solicitação sobre a caracterização físico-química do derivado, resíduo de solventes e DER;
- ✓ Aflatoxinas quando citado na literatura;
- ✓ Registro de drogas vegetais por meio de estudos clínicos;
- ✓ Inclusão de fungos multicelulares e algas;
- ✓ Marcadores continuam preferencialmente relacionados à atividade terapêutica e com variação de 10%.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PERFEITO, JPS, 2012.



Histórico - 2009

CP 31, de 27/05/09, que resultou na publicação da RDC 14/10

Apenas 15 contribuições efetivas (de um total de 20):

Solicitações:

- Ampliação da faixa aceita para variação dos marcadores de +/- 10% para +/- 15%, sob a justificativa de que a variação aceita hoje é muito estreita;
- Retirar a alternativa apresentada para as associações fitoterápicas sob a justificativa de que fitoterapia não é homeopatia. Assim, se um marcador não pode ser quantificado, não faz sentido a inclusão da espécie na associação;
- Condicionar a substituição do controle químico de marcadores pelo controle biológico apenas para os casos em que a quantificação dos marcadores não for possível;



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PERFEITO, JPS, 2012.



Histórico - 2009



A faixa para variação do teor de marcadores (+/-10%) está baseada em informações farmacopeicas que determinam a variação máxima aceita para o teor do ativo de cada medicamento. Assim sendo, são parâmetros estabelecidos considerando os medicamentos sintéticos, cuja variação de teor pode ser mais estreitamente controlada. Para os medicamentos fitoterápicos, considerados uma matriz complexa, e ainda mais, para os casos em que seja necessário o doseamento de mais de um marcador, como no caso do Ginkgo biloba, em que é determinada a

necessidade do doseamento das terpenolactonas e dos ginkgoflavonóides, o atendimento aos limites de tal faixa torna-se extremamente complicado. Contudo, devido à necessidade de estabelecimento de posologia, e ainda, considerando o decaimento durante o tempo de prateleira, torna-se extremamente necessário o estabelecimento de uma faixa limite de aceitação não muito extensa. A falta de metodologias analíticas adequadas a este tipo de avaliação é fator determinante neste caso. Assim, muito há que se avançar no sentido de dar o tratamento técnico necessário a estes produtos. Ainda neste contexto, a alternativa apresentada para os medicamentos fitoterápicos compostos ou em associações, e ainda, a proposta de um controle biológico, é um importante passo para os medicamentos fitoterápicos tradicionais.

PERFEITO, JPS, 2012.



Histórico - 2011

PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS: REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA E
PROPOSTA DE MODELO DE MONOGRAFIA PARA ESPÉCIES VEGETAIS
OFICIALIZADAS NO BRASIL

CARVALHO, ACB, 2011.

- Avaliação da legislação internacional em relação aos pontos modificados na legislação brasileira: RDC 14 e 17/2010:
- OMS, Canada, Argentina, EMA, México, Uruguai e Paraguai.
- Descrição das diferenças no controle quantitativo.

Especialização em Saúde internacional, USP.

A regulação para produtos tradicionais de origem vegetal para saúde no Brasil.

https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/8720/1/2011_AnaCec%3%adliaBezerraCarvalho.pdf





Histórico

CARVALHO, ACB, 2011.

Para algumas espécies vegetais, os principais constituintes ativos são conhecidos e o controle da qualidade pode estar centrado nessas substâncias.

Para outras, esses constituintes não são conhecidos, e o controle da qualidade é feito por meio de marcadores, que são substâncias químicas selecionadas para acompanhar a composição e qualidade de plantas medicinais. Nas legislações internacionais, como OMS, Canadá e EMEA, é feita a diferenciação dentre essas duas substâncias, dando-se preferência à análise das primeiras. A legislação sanitária brasileira não diferencia o controle entre substâncias ativas e marcadores e solicita a identificação e quantificação de marcadores, e informa que esses, preferencialmente, devem ter relação com a atividade terapêutica (8).

Existem ainda espécies vegetais para as quais não são conhecidos nem as substâncias ativas, nem os marcadores. Nesses casos, algumas legislações internacionais prevêem que o controle das matérias-primas, das etapas de fabricação, e a manutenção do perfil químico do produto sejam utilizados para a avaliação da qualidade do produto, ou ainda, as legislações pedem a análise quali e quantitativa, quando a mesma for possível. Esse último caso não é previsto na legislação brasileira; todas as espécies vegetais a serem registradas como medicamentos fitoterápicos no Brasil devem ter marcadores determinados e com limites estreitos de aceitação.



Deliberação do Comitê Gestor da PNPMF 2011

DELIBERAÇÃO Nº 001/2011.

Ao Presidente da ANVISA - Ilmo. Sr. Dirceu Barbano

*No exercício de suas atribuições, o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, em reunião ordinária de 10 de novembro de 2011, deliberou acerca das dificuldades enfrentadas por determinados setores regulados, vem a esta respeitada Agência Reguladora apresentar a presente **MOÇÃO DE REIVINDICAÇÃO** nos seguintes termos:*

Revisão das normas de Registro e BPF de MF, especialmente quanto a adequação das exigências para o controle de qualidade, e comprovação de segurança e eficácia por uso tradicional. Neste sentido, membros do comitê se propõem a contribuir com a adequação de tais normas.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Histórico

2012

Muitas reuniões com as Associações para discutir normas

2014

Publicação da RDC 26 e IN 2, 4 e 5

2016

Novas discussões com as Associações

2013

2015

2017

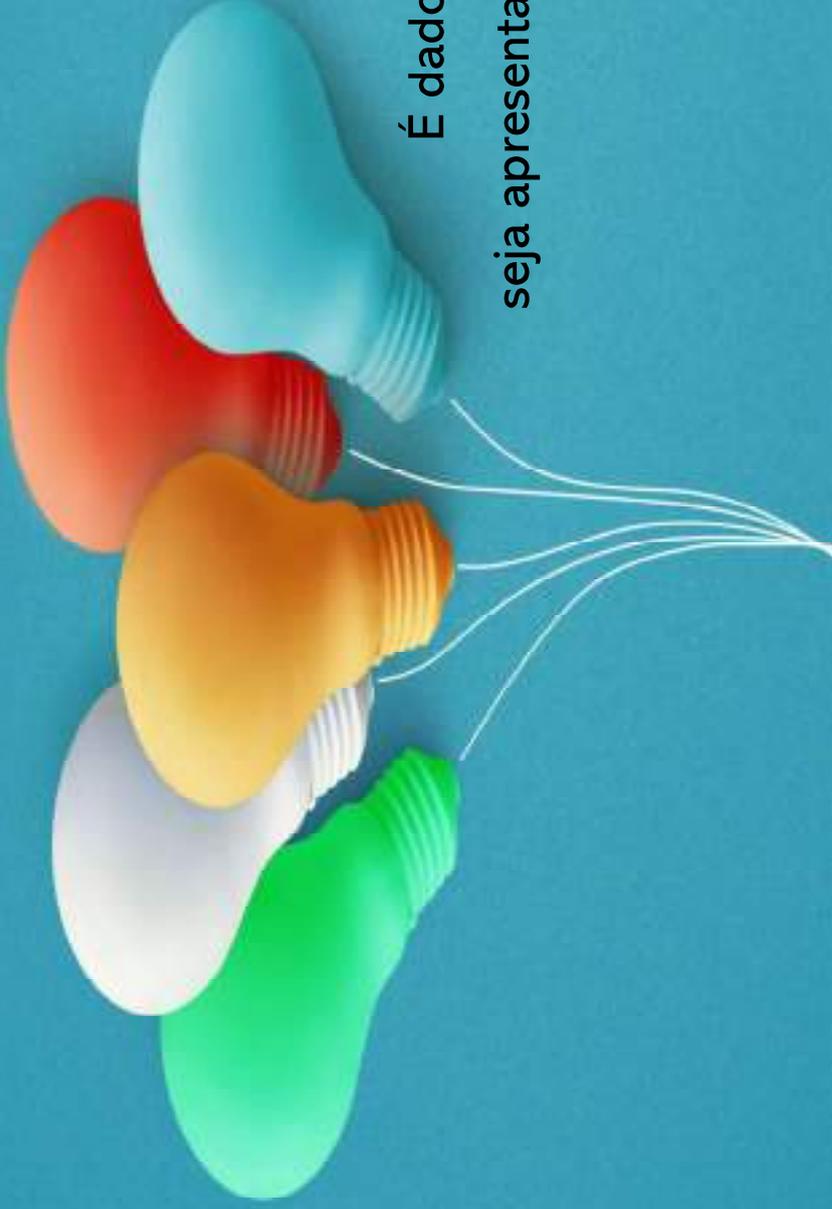


Histórico - 2012

Associação envia carta ao Diretor Presidente sobre regulação de Fitoterápicos.

25/01/2012 - ocorre reunião com DP onde participam COFID e COFAR.

É dado prazo de 60 dias para que seja apresentada proposição de normativo para CQ.





Histórico - 2012

O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL:
UMA AVALIAÇÃO DA SITUAÇÃO ATUAL E DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTO

PERFEITO, JPS, 2012.

- Avaliação dos pareceres de indeferimento dos fitoterápicos entre março de 2005 e março de 2010;
- Principal razão do indeferimento: controle de qualidade das Matérias-primas e produtos acabados (42%).





Histórico - 2012

Razões de Indeferimentos nos registros.

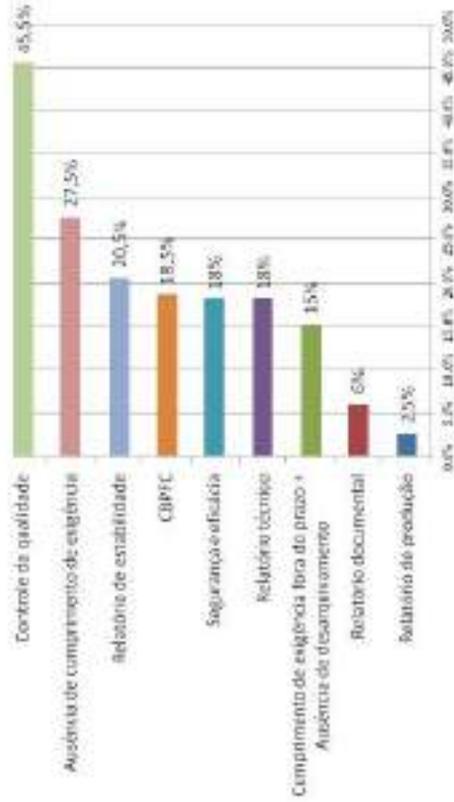


Figura 12 - Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos simples

Razões de Indeferimentos nos registros na MP.

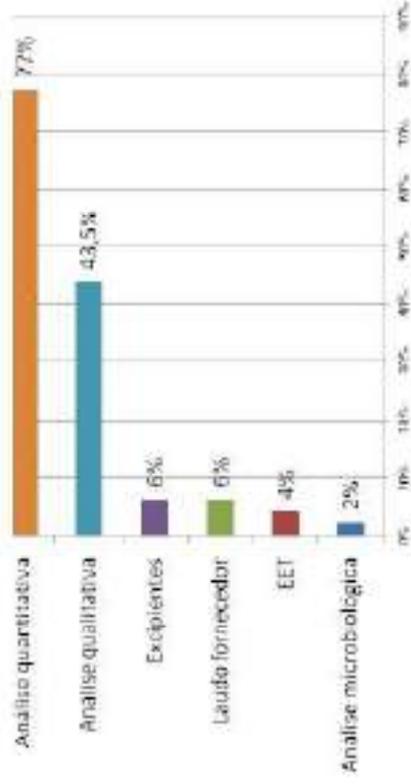


Figura 14 - Indeferimentos de registro relacionados ao controle da qualidade das matérias-primas



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PERFEITO, JPS, 2012.



Histórico - 2012

Razões de Indeferimentos nos registros no PA.

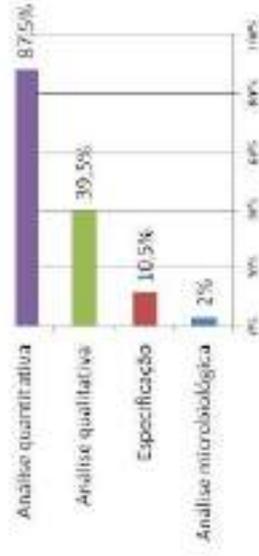


Figura 16 - Indeferimentos de registro relacionados ao controle da qualidade do produto acabado

- “Nítida a dificuldade encontrada para padronizar e quantificar produtos de origem vegetal”.
- “Maiores problemas relacionados à análise quantitativa foram: seleção de marcadores inadequados e resultados fora da faixa de aceitação.”
- Mesmos dados obtidos nas renovações.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PERFEITO, JPS, 2012.



Histórico - 2012

Razões de Indeferimentos nas renovações.

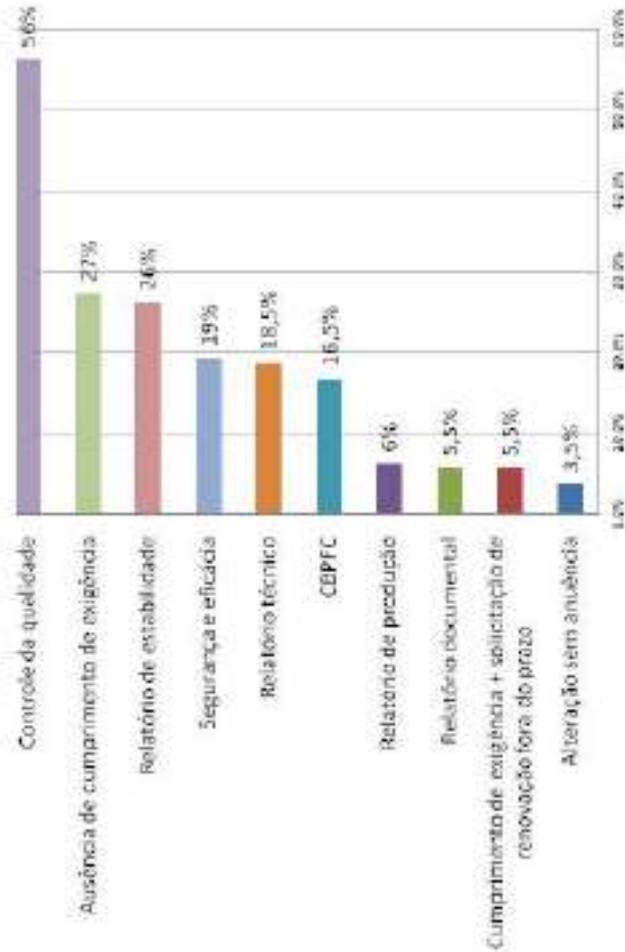


Figura 25 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos

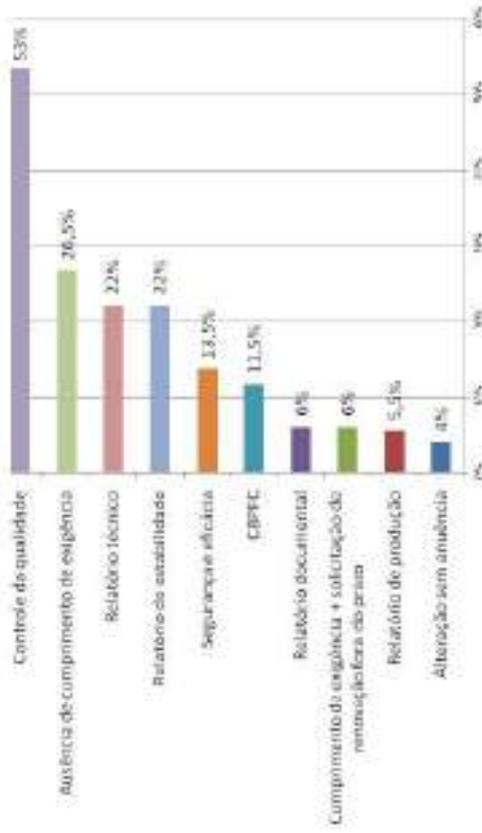


Figura 26 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos simples

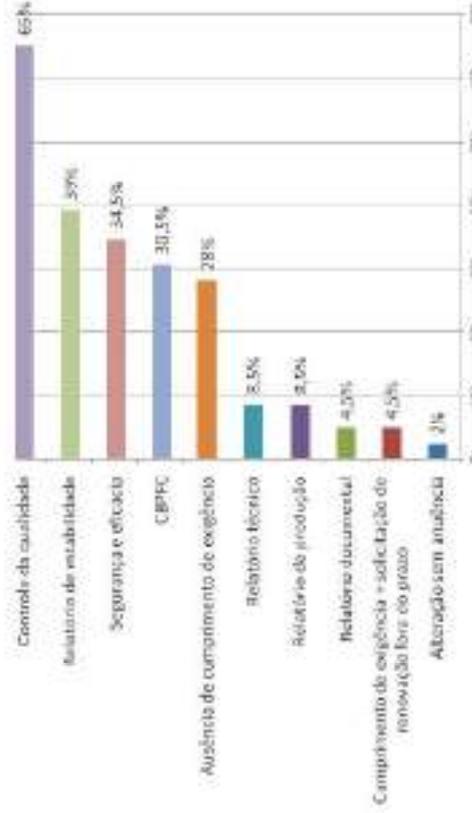


Figura 27 - Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos compostos



Histórico - 2012

Razões de Indeferimentos nas MP e PA.

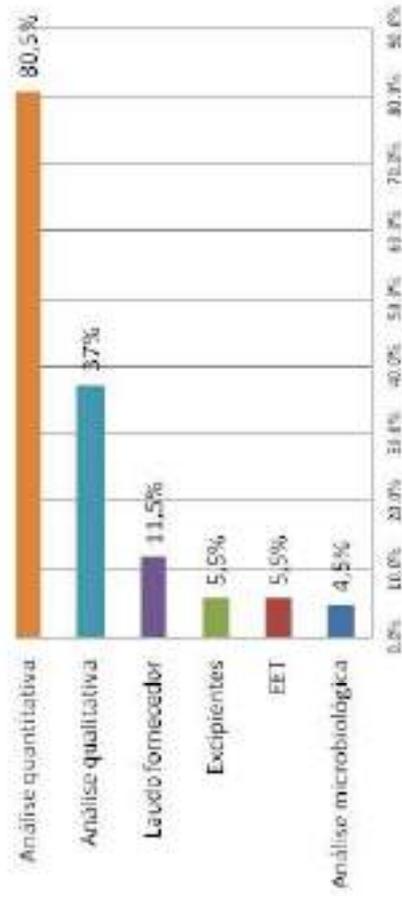


Figura 28 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao controle da qualidade das matérias-primas

PERFEITO, JPS, 2012.

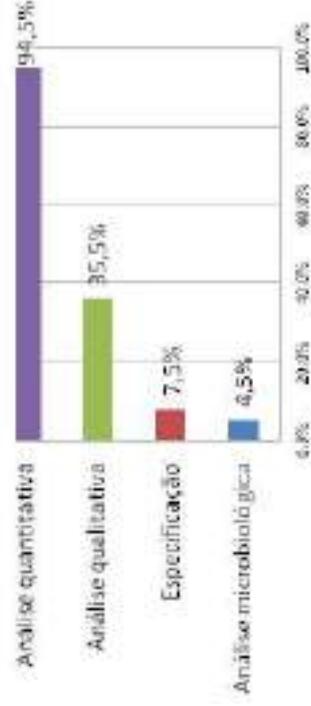


Figura 30 - Indeferimentos de renovação de registro relacionados ao controle de qualidade do produto acabado



Histórico - 2012

Os marcadores são compostos ou classe de compostos químicos que devem, preferencialmente, manter correlação com o efeito terapêutico (9). No entanto, como para muitas espécies os compostos ativos são desconhecidos, deve-se selecionar um de seus constituintes de forma a padronizar a preparação e que este sirva de parâmetro para o CQ. Assim, durante o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico e seleção do marcador, é importante considerar os dados que serão apresentados para embasar a segurança e eficácia do produto. Por exemplo, ao se utilizar dados de literatura, é importante ter em mente que a padronização empregada nos estudos de segurança e eficácia deve ser semelhante à proposta da empresa para o medicamento, de forma a tornar a justificativa de doses e sistema posológico racional.

Outro fator que dificulta as análises quantitativas de CQ para medicamentos fitoterápicos e sua etapas intermediárias é a estreita faixa de aceitação de variação do teor de marcador que é +/- 10% em relação ao valor rotulado no produto. Esta é a mesma faixa aplicada a medicamentos sintéticos e torna-se um problema quando não se trabalha com fornecedores qualificados ou quando há mais de um grupo de marcadores a serem quantificados, como é o caso dos ginkgoflavonóides e terpenolactonas de Ginkgo biloba.

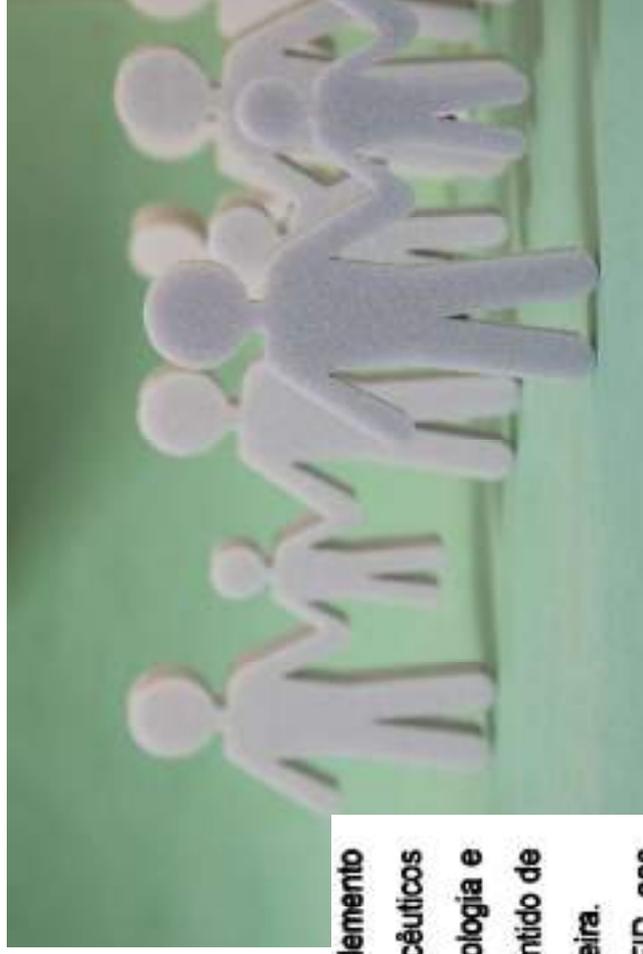


Histórico - 2012

28/06/2012 – foi enviado documento das Associações sobre respostas dadas pela COFID ao documento por elas apresentado:

- A ABIFISA (Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde), a ALANAC (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais) e a ABIFINA (Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades) reiteraram seu compromisso de colaboração com esta Agência, no sentido de oferecer as melhores alternativas para promoção e proteção da saúde da população brasileira.

Nesse sentido, as associações se reuniram e discutiram a resposta da COFID aos questionamentos enviados pelas associações do setor regulado para o controle de qualidade e registro de fitoterápicos, e elaboraram o documento em anexo.





Histórico - 2012

6) Harmonizar o entendimento do conceito de fitoterápicos ao praticado internacionalmente.

Justificativa: É sabido que a ação de um fitoterápico é baseada na sinergia das diversas substâncias presentes em uma matriz complexa (conceito inerente ao fitoterápico). É rara a situação onde o princípio ativo isolado exerce a mesma ação ou ação similar ao extrato total. É importante enfatizar que dentro do universo dos produtos naturais onde poucas espécies vegetais apresentam estudos indicando qual a(s) substância(s) responsável pela atividade terapêutica, ter faixas restritas para o marcador não garante a melhoria da qualidade do produto, já que nesta situação o extrato assume o papel de princípio ativo.

Dentro deste cenário, a relação planta: extrato vegetal e o perfil cromatográfico são extremamente relevantes e determinantes tanto para a qualidade quanto para a eficácia do fitoterápico. Importante salientar ainda que a análise quantitativa dos marcadores representa uma etapa importante para o controle de qualidade e de processo dos insumos vegetais e dos fitoterápicos.

Com o objetivo de corroborar os dados acima descritos, segue exemplo de como a fitoterapia é entendida e praticada em países da Comunidade Europeia onde a dose normalmente é calculada em função da relação *droga: extrato* e não em relação ao marcador (*analytical markers*).

Para exemplificar melhor o dado acima exposto, na Europa existe uma **classificação dos extratos** fundamentada na relação aos constituintes químicos e sua atividade terapêutica (vide resumo QUADRO 1).

Assim, segundo a Farmacopeia Europeia 7.5 edição temos:



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Histórico - 2012

Comentário: As empresas buscam adequar-se à legislação vigente para poder registrar seus produtos e manter o portfólio, sem alternativa. Muitas vezes o custo destes extratos, nas especificações necessárias para atender as restrições da ANVISA, acabam por inviabilizar o desenvolvimento / produção destes produtos devido ao preço diferenciado (é necessária a seleção de extratos por parte dos fornecedores) em relação ao extrato comercializado para o resto do mundo, que possuem especificações mais amplas, mas nem por isso menos seguras.

Além das questões extremamente delicadas em termos de qualidade dos insumos vegetais acima mencionadas, alterações constantes em processos produtivos, aumentam, significativamente, o custo final do derivado da droga vegetal. Este dado, como consequência, torna-se um grande fator de desestímulo ao desenvolvimento economicamente saudável da fitoterapia em nosso país, o que contradiz os objetivos estabelecidos pela **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**.



Histórico - 2012

Estes aspectos diferenciam o mercado brasileiro do mercado mundial e representam grandes impasses para o fornecimento de matérias-primas por fornecedores internacionalmente qualificados. A harmonização de intervalos de especificação facilitará, também, a exportação de matérias-primas produzidas em território nacional o que certamente, incentivará o desenvolvimento da cadeia produtiva de plantas medicinais em nosso país o que vem de encontro aos objetivos estabelecidos na Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

de especificação. Portanto, flexibilizar o intervalo de especificação do marcador dentro de limites adequados aos produtos naturais e sem prejuízo a eficácia e segurança é, sem dúvida, resolver um dos principais gargalos em termos de garantia da qualidade destes produtos e, conseqüentemente, impulsionar o aumento do número de registros de fitoterápicos no Brasil e o alinhamento do processo de registro destes aos utilizados em outros países.



Histórico – 2012 - 2013

MS contratou uma especialista por meio do Contrato de Serviços BR/CNT/ 1200902.001 (ago/12 - dez.12) e BR/CNT/ 1200902.002 (jan/13 - mar./13): *"Elaboração de documento contendo proposta de revisão da regulamentação nacional, a partir do levantamento e análise da regulamentação nacional e internacional, para plantas medicinais e fitoterápicos, contemplando as várias formas de utilização e os diversos níveis de evidência de segurança e eficácia, considerando a possibilidade de viabilização da entrada de novos fitoterápicos no mercado brasileiro."*

Avaliar a legislação nacional é internacional e propor adequações nas normas brasileiras: Comunidade, especialmente Europeia, Canadá, Austrália, México e documentos da OMS.





Histórico – 2012



Várias reuniões com Associações e internas, com consultora contratada para definição das normativas.

22/08/2012 - Nova reunião com as Associações ABIFISA/ABIFINA/ALANAC

24/09/2012 - Nova reunião de Fitoterápicos com ABIFISA/ABIFINA/ALANAC e COFAR.

04/12/2012 – Reunião com ABIFISA/ABIFINA/ALANAC

Mais uma discussão do Guia com debate sobre plantas brasileiras no contexto europeu, nesta reunião, a COFID propôs dividir o controle só em duas classes, de marcadores ativos e analíticos.



Histórico – 2012 - 2013

07/12/2012 - Proposta discutida com a CATEF na qual foram definidos os requisitos de CQ a serem exigidos para MF e PTF.

Ocorrem várias reuniões internas para fechamento das normas juntamente a contratada, CATEF e CTT-APF.

17/09/2013 e 24/09/13 – Apresentação e discussão com as Associações das novas normas.

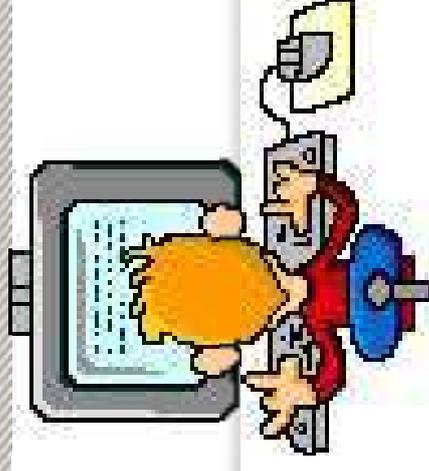
04/12/2013 - A proposta de texto da RDC 26/2014 foi apresentada às Associações.





Histórico – 2014

13/05/2014 – É publicada a RDC N° 26 + as INs 02, 04, 05.



A IN 04/2015 trouxe todo o estudo da legislação internacional que foi feito pela consultora contratada.

O conceito EMA para extratos não é incorporado ainda por necessidade de mais discussão das adequações do mercado nacional e pela necessidade de inclusão na FB.

Enquanto isso, foram ampliadas as especificações para $\pm 15\%$ marcador ativo e 20% marcador analítico e mantidas diferenças para associados e o controle biológico.



Histórico – 2014 - 2015

Novas reuniões são feitas com as associações para retomada das discussões

02/07/2014 – reunião com Associações para discutir novas normas de Fitoterápicos.

23/04/2015 – reunião com ALANAC, ABIFISA, SINDUSFARMA, SINFAR, SINDIFAR, PHARMABRASIL, ABIMIP, MS, MDIC, COFAR, COPEC, GGIMP. Nova discussão do conceito europeu.

A COFID ressaltou a importância de o setor produtivo acompanhar as consultas públicas da Farmacopeia Brasileira e da Farmacopeia Merkosul a fim de contribuir nos assuntos relacionados à área.

25/06/2015 – nova reunião - conceito de extratos europeu/internacional.

Reunião com as associações

COEID/GGMED/SUMED

25/06/2015

Por que estamos aqui hoje?

- Há pelo menos 6 anos empresas e associações solicitam a mudança
- Informam que está errado o modo de regular brasileiro
- Que descaracteriza o produto quanto a S/E
- Que não conseguem seguir o valor exato de teor
- Que os extratos "elaborados" para o mercado brasileiro saem muito mais caros e que por isso o preço do fitoterápico fica caro

Histórico

- Passamos a estudar a legislação internacional, em especial a europeia, apontada pelo setor regulado
- Lemos todos os guias, estabelecemos uma relação próxima ao EMA e outros membros do IRHC, fizemos discussão interna, workshops conjuntos com setor regulado
- Pressão na republicação das normas
- Crescimento para mudança

Por que estamos aqui hoje?

- Atuar na garantia da qualidade dos produtos e na facilitação do acesso
- Mudar para um conceito melhor de teor para fitoterápicos
SEGUIR AS FARMACÓPEIAS RECONHECIDAS
- "Fornecer ao consumidor o que ele realmente espera consumir: um produto com eficácia e segurança"
- Resistência: preocupação sanitária X econômica

Vantagens

- Análise do que se encontra determinado nas **Farmacopeias reconhecidas**
- Harmonização internacional
- Facilitação importação e exportação
- Possibilidade de utilização de marcadores mais baratos
- Barateamento do preço
- Aumento do número de produtos



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Histórico – 2016

17/02/2016 – reunião com SINDUSFARMA, SINFAR, SINDIFAR, ALANAC, ABIFISA, ABIFINA, ABIMIP, PHARMABRASIL (91 participantes).

Foi discutido o resumo das solicitações enviadas pelo setor quanto ao CQ e aceitação dos extratos conforme EMA.

03/05/2016 – Reunião com SINDUSFARMA, SINFAR, SINDIFAR, ALANAC, ABIFISA, ABIFINA, ABIMIP, PHARMABRASIL para discutir a republicação do guia – discussão de excell previamente apresentado e a aceitação do modelo EMA.



Lei 13411 – Impactos da publicação sobre os prazos para análises dos produtos.



Histórico – 2017

08/08/2017 – recebida carta de Associação, questionando a republicação das normas e inclusão do conceito Europeu.

Em maio de 2016 foi realizada uma reunião entre esta Gerência e entidades representantes do setor, entre elas ABIFISA, SINDUSFARMA, ALANAC, ABIFINA, ABIMIP e Grupo FarmaBrasil. Nesta reunião, foram discutidas propostas de alterações de alguns itens da norma atual, os quais seriam revisados no momento da publicação da nova legislação prevista para o setor. Entre os itens discutidos podemos destacar como exemplos: classificação de novos extratos seguindo definição da Farmacopeia Europeia; especificação de IFAV e produto acabado; estudos de estabilidade e validação; informações em bula e rotulagem sobre o solvente extrator presente no derivado vegetal.

19/10/2017 - reunião com a Diretoria supervisora para discussão de questionamentos apresentados a GMESP, solicitando a publicação da alteração dos conceitos.



SEMINÁRIO INTERNACIONAL SOBRE

REGULAÇÃO DE FITOTERÁPICOS

Objetivo: Fortalecer as políticas de desenvolvimento dos medicamentos fitoterápicos no Brasil, através da apresentação de uma atualização sobre as questões regulatórias e nacionais das regulamentações de registros. Manter profissionais, bem como das práticas de governo para o incentivo à pesquisa, uso da biodiversidade e ampliação do acesso à população.

Programação	Regulação e Desenvolvimento
08:30 - 09:00	Abertura
09:00 - 09:30	AMÉRICA - JANA PAULA SOARES PEREIRA - Diretora da OMSOP - NADINE DE SOUZA - Diretora do OMSOP - FERNANDA MACHADO SANTOS BALDI - Diretora do OMSOP
09:30 - 10:00	EUROPA - NUNO MACHADO - Direção de Produtos Vegetais
10:00 - 11:30	Regulação de fitoterápicos na Europa - Ana Paula Martins - Portugal
11:30 - 12:00	Introdução - Desafios e Impactos da regulamentação brasileira para registro de fitoterápicos - Mônica Afonso - Agência Nacional de Saúde - Tereza Lúcia Pinheiro dos Santos - Anvisa
12:00 - 14:00	Almoço Livre
14:00 - 14:30	Lançamento do 1º Suplemento do Periodário de Fitoterápicos de Farmacologia Brasileira
14:30 - 17:00	AMÉRICA - Mesa redonda sobre as Políticas Brasileiras relacionadas a fitoterápicos, ervas e parafarmacos - NUNO MACHADO - Direção de Produtos Vegetais de Saúde - Ana Paula Soares Perceira - OMSOP/ABF - Andréa Sabatini Leme Mendes - OMSOP/ABF/ANVISA - Sueli Araújo - OMSOP/ABF/ANVISA - Rafael de Sá Oliveira - OMSOP/ABF/ANVISA
17:00 - 17:30	Paralelos e resoluções
17:30	Encerramento

Informações
Nunes Mendes - nunesm@anvisa.gov.br
Telefone: 55 3037-4079 ext. 3045-3070

Data: 10/05/2018 - das 8h30 às 17h30
Local: Auditório da ANVISA

Sala de Indústria e Farmacêuticos (006) - Anexo 5, Área Especial 07, Brasília/DF

Evento gratuito

Clique e faça sua inscrição online



ANVISA



Associação Médica
Brasileira de Fitoterápicos

HOME - SOBRE NÓS - WORKSHOPS - CURSOS - CONGRESSOS - ARTIGOS - FALE CONOSCO



ANVISA, INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E MINISTÉRIO DA SAÚDE Equivalência de Extratos Vegetais

Atividade em andamento já realizada em 26 de Setembro de 2015.

Clique no link para visualizar as inscrições em PDF para estudos e acompanhamento de slides:

Temas:

18.06.15 - Notícia: Anvisa recebe especialistas em controle da qualidade de insumo vegetal

18 de junho de 2015

Ascom

A Anvisa e a Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (Abifisa) promoveram nesta quarta-feira (24/6) o workshop "Controle da qualidade de insumo vegetal - abordagem prática", no auditório da Agência, em Brasília, a partir das 9h30.

Especialistas da Alemanha, França e Itália vão apresentar aos participantes as experiências com drogas vegetais em seus países, trazendo relatos sobre como garantem a segurança do processo produtivo.

Este é o quinto encontro organizado pela Anvisa para debater as normas aplicadas aos insumos farmacêuticos Ativos Vegetais (Iav) com o setor regulado, a academia e os profissionais que lidam diretamente com o tema.

Além da Abifisa, participam desta oficina o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (Sindusfarma), a rede de farmácias Brasil Pharma, o Sindicato dos Farmacêuticos de Brasília (Sindifarf), a Associação Brasileira da Indústria de Medicamentos Isentos de Prescrição (Abimip), Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Alanac) e a Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Aqifina).

A iniciativa foi organizada pela Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa.



Histórico - 2018

Journal of Ethnopharmacology 201 (2018) 29–38

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jethpharm



The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines

Ana Cecília Bezerra Carvalho^{a,*}, Túlio Nader Lamas^{a,1}, João Paulo Silvério Perfeito^{a,1},
Diamaris Silveira^{b,1}



The HMP market is expanding in the world, an expansion that has not occurred in Brazil when considering the number of licensed products. Despite being a megadiverse country, the number of HMP licensed in Brazil is small, and the number of HMP obtained from native species is even smaller.

Brazilian regulation of HMP has been evolving since 2010 in the process of international harmonization that resulted in the publication of a new regulatory framework in 2014. Brazilian sanitary legislations have been changing in recent years, bringing internationally harmonized concepts of quality control, safety and efficacy.

It is hoped that all these factors contribute to the increase in the number of HMP licensed in Brazil and, consequently, the market resulting from its trade becomes a viable and fruitful alternative for Brazilian industry and Brazilian population



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Histórico – 2019

Boas práticas de fabricação

- RDC 301/2019 e IN 39/2019
- Incorporação do Guia de inspeção do PICS em que são padronizados os conceitos de substâncias com atividade terapêutica e marcadores.



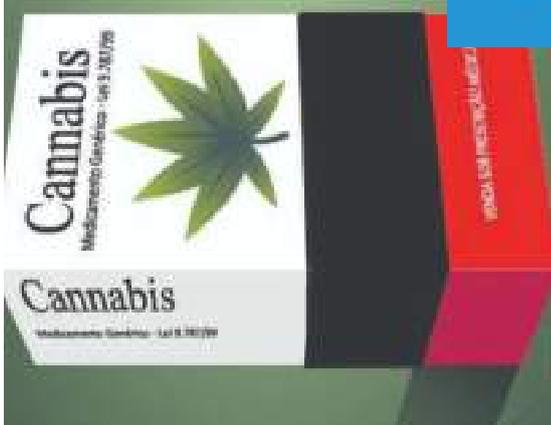
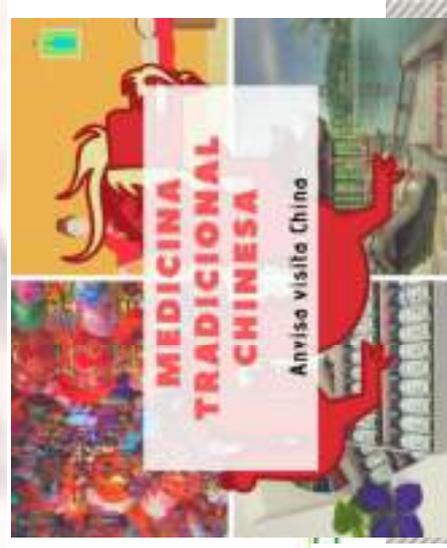


Histórico – 2017-2020

Orientação da Diretoria de consolidação da RDC 26/2014.

Outras demandas priorizadas pela Diretoria:

- Produtos Tradicionais em Saúde – GT para regulamentação do Art. 25-A da Lei 5991;
- Produtos de Cannabis (RDC n° 327, de 9 de dezembro de 2019);
- Notificação de Medicamentos de Baixo risco (Consulta Pública n° 819, de 1° de junho de 2020);
- Regulamentação de Gases medicinais (Consulta Pública n° 889, de 24 de julho de 2020).



GMESP

642 / 888



Agência Nacional de Vigilância Sanitária





Histórico – 2019 - 2021



RDC 327/2019 – Autorização sanitária dos Produtos de Cannabis

- Dificuldades dos produtos obtidos de extratos vegetais seguirem os requisitos de controle para entrada no mercado brasileiro.
- Diversos outros produtos.



Histórico – 2019-2020



- Com a inclusão das definições na FB, tratativas para nova contratação de especialista para republicação do Guia – IN 04/2014, com divisão do texto em texto popular e técnico.
Contratações via TC 64 OPAS, oficializada no início de 2020.
- **03/04/2020** – foi enviado e-mail com informe às Associações da proposta de republicação do Guia. Respostas recebidas citaram a harmonização.
- Desistência da consultora contratada, com entrega do guia popular.



Histórico – 2020



De nós para nós fevereiro 2020

As Pessoas são a chave do sucesso *participe!*



Canábis é tema de formação Infarmed/ANVISA

No âmbito da cooperação internacional desenvolvida pelo Infarmed com as diversas agências congéneres de diversos países - nomeadamente e no caso, com o Brasil - o Infarmed recebeu a visita da perente substituta da área de registo de medicamentos Fitoterápicos e Homeopáticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ana Cecilia Bezerra Carvalho, entre os dias 17 a 21 de fevereiro.

Esta visita, que se revestiu na forma de formação, iniciou sobre a harmonização das normas de registo de fitoterápicos da ANVISA com as normas da Comunidade Europeia e visou particularmente a área de avaliação da qualidade dos pedidos de autorização/registo de medicamentos à base de plantas e em pormenor a parte dos possíveis contaminantes. A organização desta visita ficou a cargo da Direcção de Avaliação de Medicamentos (DAM) e foi conduzida pela colega Ana Paula Martins.

Esta iniciativa veio realçar, mais uma vez, a mais-valia que significa para todos os envolvidos ter a oportunidade de partilhar experiências com colegas de outras agências. Ana Cecilia Bezerra Carvalho teve também a oportunidade de fazer uma apresentação que contou com a presença de vários elementos do Gabinete da canábis para fins medicinais do Infarmed, sobre a regulamentação da canábis no Brasil.





Solicitação de inclusão na agenda regulatória 2021-2023

- *Item 8.25: Revisão de aspectos regulatórios relacionados à produção e controle da qualidade de fitoterápicos (IN 4/2014 e partes específicas da RDC 26/2014)*
- *Desde a publicação da PNPMF, em 2006, a Anvisa, como parte essencial desse processo de disponibilização de fitoterápicos à população brasileira, vem alterando suas normas no intuito de aumento do acesso a fitoterápicos de qualidade, como também de convergência internacional, em especial, conforme colocado no programa da Política supracitada, nas partes referentes ao uso tradicional e ao controle de qualidade de fitoterápicos. Assim, várias normas já foram republicadas desde 2006, porém, ainda há aspectos que precisam ser incorporados à legislação brasileira, em especial o controle que é aplicado aos extratos vegetais internacionalmente, sendo necessário, para isso, a republicação da IN 04/2014, que trata do guia para registro e notificação de fitoterápicos, assim como alterações pontuais na RDC 26/2014, de modo que essas alterações possam ser incorporadas.*



AGENDA REGULATÓRIA



<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria>



Retomada das discussões – 2021

- **21/01/21 - Solicitação de reunião de Associação:**
 - Priorização da republicação da IN 04/2014. Informaram que uma série de produtos tem sido prejudicados por este atraso na alteração dos conceitos conforme EMA, já discutidos anteriormente com o setor regulado.
- **15/04/21 – 2ª reunião:**
 - Discussão das dificuldades de adequação dos produtos autorizados e em desenvolvimento.
 - Solicitação de dados para análise dos prazos necessários para adequação.





Histórico – 2021

- **23/04/2021** – 1ª reunião com as Associações (ABIFINA, ABIFISA, ABIMIP, ABIQUIFI, ALANAC, GRUPO FARMABRASIL, SINDICIS, SINDIFARGO, SINFAR-RJ e SINDUSFARMA) para apresentação das mudanças nas normas.
- **Apresentada a proposta de mudança de guia e mudanças pontuais na RDC 26/2014, apenas para incorporar os termos já presentes em outras normas.**
- **14/05/2021** - 2ª Reunião com as 10 associações para apresentação das mudanças nas normas.





Histórico – 2021

- **07/05/2021** – *“Abiquifi e Abifina reforçam que são favoráveis ao processo de convergência regulatória com a legislação internacional de fitoterápicos, bem como apoiam a adoção do modelo atualmente publicado pela EMA/HMPC, o qual já é reconhecido como registro simplificado no Brasil pela RDC n° 26/2014.”*, porém, estão preocupados com os impactos.
- **02/06/2021** – Reunião com ABIQUIF e ABIFINA para discutir a proposta de mudança no CQ.



Histórico – 2021

- **14/06/2021** – 1º webinar sobre novas normas de fitoterápicos promovido por ABIFISA.
- **29/06/21** – 2º webinar novas normas de fitoterápicos promovido por ABIQUIFI e ABIFINA.
- **19/07/21** - 3º webinar novas normas de fitoterápicos promovido pela Anvisa.





Por que harmonizar com EMA





Situações diferentes Brasil/EMA

- Não há processo de harmonização com EMA, mas sim, convergência internacional, incluindo outros como OMS, TGA e Health Canada.
- Harmonização do conceito de extratos com EMA/Farmacopeia Europeia.
- Exemplos de regulação diferenciação Brasil/EMA:
 - Temos registro, registro simplificado e notificação;
 - Temos a notificação de produtos tradicionais presentes no FFB e em Farmacopeias oficiais;
 - Não exigimos tempo de uso para MF, só um bom estudo clínico;
 - Podem pedir informações adicionais de segurança para os registros pelas monografias publicadas pelo HMPC;
 - Uso tradicional - 15 anos na Europa;
 - Controle de micotoxinas quando há relato na literatura; e
 - Variação na estabilidade maior.



Vimos também que a Europa não está de fato tão harmonizada referente a este assunto, e que há movimentos de mudanças no mercado local europeu. Porque considerar esta proposta se sabe-se que a Europa está em modificações destas normas?



A Europa está harmonizada na legislação referente a controle de extratos vegetais em Fitoterápicos. Não conhecemos previsão de alteração do conceito internacionalmente utilizado para extratos. O que está sendo discutido na Europa é a S/E e alegação de uso de suplementos a base de MPV. Estamos acompanhando as reuniões do HMPC e as discussões na EMA.



Da atual norma, RDC 26/2014, a possibilidade de notificação atual dos PTF seria exemplo de convergência regulatória enquanto as classificações de extrato uma harmonização regulatória? Poderiam citar mais exemplos, com os requisitos atuais exigidos ou dos que estão sendo propostos para a nova normativa





Convergência X Harmonização

A notificação não é proposta de convergência, foi criada no Brasil para racionalizar a regularização e liberação de fitoterápicos para o mercado brasileiro.

Faz parte de um processo de rediscussão e amadurecimento regulatório baseado em risco que vem sendo implementado, desde 2006, com Medicamentos de baixo risco, Dinamizados e Fitoterápicos. A ideia é que se otimize a entrada no mercado de produtos de mais baixo risco para possibilitar centrar as análises nos de maior risco.

Está entre várias ações já executadas pela Anvisa a fim de promover o mercado de Fitoterápicos.

A proposta de alteração no CQ é uma simplificação do critério atualmente utilizado e pode ser tratada como uma convergência internacional.

Outros exemplos foram dados anteriormente.



Há previsão de alteração de requisitos de S/E





Segurança e Eficácia

- Não, e nem há interface de rediscussão com os critérios estabelecidos para Suplementos.
- No Brasil, Fitoterápicos são Medicamentos.
- O requisitos de S/E já foram discutidos e modificados quando da publicação da RDC 26/2014.
- A proposta de mudança é a explicitada na Agenda regulatória da Anvisa 2021-2023: *Item 8.25: Revisão de aspectos regulatórios relacionados à produção e controle da qualidade de fitoterápicos (IN 4/2014 e partes específicas da RDC 26/2014)*



No caso de pós-registro para fitoterápicos, as provas irão mudar



Não existe previsão para este momento, estando dentro de ações futuras planejadas. As mudanças em discussão neste momento seriam realizadas por meio de código de assunto específico.



No caso de fitoterápico em que se usa marcador analítico, a prescrição posológica seria baseada na quantidade de extrato presente em uma dose individual?

Sim, a prescrição se dá com base na quantidade de extrato nativo ou na sua relação com a quantidade de planta.

Cada cápsula contém 80 mg de extrato seco de *Valeriana officinalis* L., (valeriana), (equivalente a 240 mg – 480 mg de raiz de valeriana). Solvente de extração: Etanol 70 % V/V.

Ou

Cada cápsula contém 80 mg de extrato seco de *Valeriana officinalis* L., raiz, (valeriana). (3-6:1). Solvente de extração: Etanol 70 % V/V.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



O conceito brasileiro de extrato seco continua na Farmacopeia Brasileira 6 edição, portanto não haveria necessidade de reformular produtos registrados, correto?



Não há continuidade no conceito brasileiro na Farmacopeia Brasileira. A classificação com relação aos marcadores está alterada na FB 6 e no FFFB, 2ª edição.



Inclusão dos termos na FB

Art. 62 da Lei 6360. *Considera-se alterado, adulterado ou impróprio para o uso o medicamento, a droga e o insumo farmacêutico:*

IV – quando suas condições de pureza, qualidade e autenticidade não satisfizerem às exigências da Farmacopeia Brasileira ou de outro Código adotado pelo Ministério da Saúde.

Farmacopeia Brasileira (FB) é o compêndio farmacêutico nacional que estabelece, via textos farmacopeicos (capítulos, métodos e monografias), as exigências mínimas de qualidade, autenticidade e pureza de insumos farmacêuticos, de medicamentos e de outros produtos sujeitos à vigilância sanitária. O não atendimento integral às exigências farmacopeicas poderá resultar no enquadramento do produto como alterado, adulterado ou impróprio para uso, nos termos da Lei 6.360/76, incorrendo os responsáveis nas sanções e providências estabelecidas na Lei 6.437/77.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Não haveria necessidade de reformular produtos registrados, certo? Nem de alterar o dossiê, incluindo as alterações propostas pelo novo guia?





Adequação dos produtos registrados

Sim, haveria, já que o modo de fabricação e controle do Fitoterápico mudam e as especificações permitidas também.

Há alterações em folheto, bula e rotulagens.

Por isso chamamos para essa discussão conjunta de modo a avaliar a redução de impactos para todos, com mudanças mínimas possíveis.

Estimamos que em pouco tempo não haverá mais extratos no modelo antigo, por ser mais simples e mais barato no novo conceito de produção e controle.

Impede a entrada de outros produtos no mercado brasileiro e exportação dos nossos – Alinhamento internacional.

A transitoriedade visa proteger os produtos e fabricantes enquanto se adequam.



Em se tratando da convergência regulatória sobre o tema, gostaria de saber se a ANVISA está avaliando o impacto as empresas produtoras de extrato no âmbito de redensolvimento de seus produtos, indicações de uso estabelecidas de produtos que já estão no mercado e também redensolvimento destes medicamentos. Qual o posicionamento da agência sobre o prazo para adequação das empresas?





A Anvisa se preocupa bastante com o impacto da mudança, tanto que chama atenção para isso desde o início das discussões com as Associações do setor regulado.

É preciso observar que a mudança não foi proposta pela Anvisa, mas pelo próprio setor e ocorreu por meio do amadurecimento deste entendimento que culminou com a incorporação por meio da FB e FFFB.

Por isso as Associações foram convidadas, para sensibilizar seus associados a participarem e apresentarem informações sobre seus produtos e propostas de adequação, para reduzir impacto para todos.

Os prazos ainda poderão ser discutidos quando da CP do novo Guia. Quisemos antecipar a discussão e permitir que o setor participe desde seu início.



Qual a proposta para adequação





Proposta de adequação para discussão

- Ajustes relacionados aos tipos de derivados:
 - Prazo geral de adequação de 7 anos para produtos já protocolados, autorizados e em desenvolvimento.
- (Prazo concedido por EMA¹ e HC²)
- Maior do que o proposto por associação anteriormente.
- Prazo para recepção de sugestões.
- Todas as alterações por meio de código de assunto específico.

1 - https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_en.pdf

2 - <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2003-196/>



Resposta com contribuições à republicação do Guia

- *Também gostaríamos de deixar registrada a preocupação dos associados em relação aos prazos de adequação, uma vez que em alguns casos, as empresas precisarão alterar substancialmente os produtos acabados. Nossa sugestão seria a adequação no momento da renovação do registro, entendendo que o prazo não poderia ser menor do que 5 anos, mas ficando aberto para empresas que quiserem ou puderem antecipar a adequação.*
- 10 anos.
- Proposta depois da análise dos casos.



Há previsão de aumento de preço dos produtos ou redução do mercado





Mercado

- Não, quanto à alteração do controle dos extratos, a proposta é facilitar o controle e o preço dos extratos produzidos ou adquiridos no Brasil, reduzindo o preço final dos produtos à população brasileira.
- Foi essa informação que recebemos do setor regulado durante todos esses anos e é o que esperamos com a mudança proposta.





Onde posso entender mais sobre o tema





Referências

- ✓ WHO herbal guidelines: https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1
- ✓ EMA herbal guidelines: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>
- ✓ TGA herbal guidelines: <https://www.tga.gov.au/herbal-materials-extracts>
- ✓ CARVALHO, ABC, et al. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. *Journal of Ethnopharmacology* 212 (2018) 29–35
- ✓ KNOESS, W., WIESNER, J. The Globalization of Traditional Medicines: Perspectives Related to the European Union Regulatory Environment. *Engineering* 5 (2019) 22–31 <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.11.012>



Obrigado(a)!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária -
Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

FORMAS DE PARTICIPAÇÃO DOS CIDADÃOS NAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consulta pública

Em 2017, a Anvisa realizou 132 consultas públicas sobre temas regulatórios. As contribuições são feitas por meio do sistema eletrônico FormulUS, durante um período pré-determinado.

<http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas>

Audiências públicas

Com o propósito de ampliar o debate sobre temas regulatórios, as audiências públicas são abertas e a participação dos interessados pode se dar de forma presencial ou virtual. A divulgação é feita por meio do Diário Oficial da União (D.O.U.). Com 15 dias de antecedência, a Anvisa disponibiliza as informações no portal.

<http://portal.anvisa.gov.br/audiencias-publicas>

Editais de chamamento

Os editais também se destinam à coleta de dados, informações e opiniões sobre temas regulatórios e são publicados no D.O.U. e no portal da Agência.

<http://portal.anvisa.gov.br/editais-de-chamamento>

Canais de acesso



Atendimento presencial na sede da Agência, de 2ª a 6ª, das 8 h às 18 h



Central de atendimento ao público: 0800 642 9782



Correspondência:
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) – Trecho 5, Área Especial 57, Brasília (DF) – CEP: 71205-050



@AnvisaOficial



Blog: <https://portal.anvisa.gov.br/blogspot.com.br>



Youtube: <https://www.youtube.com/user/anvisaoficial>



Twitter: @anvisa_oficial



Disque Saúde: 136



Formulário eletrônico:
ouvidoria@anvisa.gov.br



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Respostas aos questionamentos referentes ao Webinar promovido pela GMESP para discussão das novas normas para Fitoterápicos, ocorrido com 19/07/2021.

Todos os questionamentos não respondidos durante o webinar estão detalhados abaixo. Foram excluídos apenas questionamentos não relacionados a alteração nas normas de Fitoterápicos e mensagens contendo elogios ou solicitando informações sobre onde obter as informações do webinar.

As perguntas encontram-se respondidas na ordem que foram recebidas e estão com os textos conforme recebidos no webinar, assim, não foram corrigidos erros gramaticais ou de formatação.

1. Boa tarde, gostaria de saber se a RDC 26/2014 foi revogada.

Não, a RDC 26/2014 continua vigente e passará por consulta pública em breve para discussão dos aspectos relacionados ao controle de qualidade, conforme previsto na Agenda regulatória da Anvisa para o período 2021-2023.

2. Qual é o passo a passo, esperado da Anvisa, para que uma nova planta/espécie de planta e para que a sua respectiva padronização, seja bem aceita no Brasil, para assim ser importada e comercializada, caso ainda não encontrada em nossa farmacopeia ou memento fitoterápico?

O passo a passo encontra-se estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13/05/2014, que dispõe sobre o registro de Medicamentos Fitoterápicos e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos e na Instrução Normativa - IN nº 4, de 18/06/2014, que determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. Todas as normas publicadas pela Anvisa podem ser obtidas por meio do link: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/>.

3. Gostaria de obter o guia.

Todas as normas publicadas pela Anvisa podem ser obtidas por meio do link: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/>. Aqui está o link direto pro Guia para registro e notificação de Fitoterápicos: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29135>

4. A atualização da lista de Produtos tradicionais fitoterápicos passíveis de notificação de acordo com as formulações publicadas na 2a. edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira não contemplou todos os extratos preconizados pelo EMA. Qual o motivo de não terem sido considerados todos os extratos previstos pelo EMA e, esta lista será atualizada novamente para contemplar todas as possibilidades previstas na monografia europeia? Para um novo desenvolvimento podemos utilizar um extrato preconizado no EMA mas que não consta na FFB?

A lista de Fitoterápicos presente no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB), 2ª edição, contemplou apenas os produtos considerados de mais baixo risco e mais apropriados para o mercado brasileiro, tanto para manipulação como a indústria, considerando que seriam produtos passíveis de notificação simplificada. Assim, por exemplo, foram selecionados derivados vegetais obtidos com solventes de mais baixo risco, ou que tivessem menor probabilidade de contaminação durante o período de comercialização proposto para o produto. As demais formulações presentes nas monografias publicadas pela EMA/HMPC podem ser autorizadas no Brasil por meio do registro simplificado, já que as estas são consideradas como de registro simplificado no Brasil na RDC 26/2014.

5. Boa tarde, Farmácias de Manipulação sofreram algum impacto? ou somente será aplicado para industria?

A mudança em discussão se aplica apenas para a indústria farmacêutica e para Fitoterápicos industrializados.

6. Poderia explicar sobre a mudança apenas do controle de qualidade, se ao adequar por exemplo uma Passiflora da IN 02.2014 para monografia do EMA, vou alterar a dose do marcador para a dose em extrato e, neste caso, vou ter que alterar também o extrato utilizado para o que o EMA permite. Ou seja, cabe um desenvolvimento novo de produto. Logo, como que um caso deste se aplica a apenas mudança de extrato?

Não existe a previsão de solicitação de que produtos já autorizados se adequem à monografia de segurança e eficácia publicada pelo HMPC/EMA.

7. Obrigada pela excelente apresentação. Poderia, por favor, compartilhar o link para o manual com as 150-200 plantas já bem aceitas no Brasil, que não precisam ser notificadas/registradas? Grata.

A lista solicitada não existe. Acreditamos que tenha havido um equívoco no questionamento. A seguir informamos sobre as listas existentes:

A lista de produtos que poderá ser notificada conforme a 2ª edição do FFFB está publicada por meio do link: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/fitoterapicos-dinamizados-e-especificos/informes/fitoterapicos/texto-tecnico-estatico-para-publicar-na-pagina-da-area.pdf>. A lista de registro simplificado brasileira está disponível por meio do link: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29127>. A lista de espécies publicadas pelo HMPC/EMA que podem ser utilizadas como registro simplificado no Brasil pode ser obtida por meio do link: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254. Todas as orientações podem ser obtidas na RDC 26/2014 e IN 04/2014, cujos links já foram disponibilizados acima.

8. Valeriana também tem concentração de extrato por unidade farmacotécnica diferente da maioria dos produtos registrados. Também implica em novo produto a adequação ao EMA. Este caso também não é CQ e sim uma adequação geral do produto.

Não existe a previsão de solicitação de que produtos já autorizados se adequem à monografia de segurança e eficácia publicada pelo HMPC/EMA.

9. O COINS permite que qualquer planta/espécie ingresse no mercado brasileiro ou precisa ser primeiramente incluída na DCB? Gostaria, também, de saber qual é a situação atual da Moringa, por favor, e qual é a justificativa principal pela sua suspensão de uso no Brasil?

Para o registro de Fitoterápicos, caso a espécie vegetal não possua Denominação Comum Brasileira (DCB), é necessário primeiro que seja solicitada a inclusão na DCB, conforme explícito na RDC 26/2014. Moringa não é objeto de discussão nesse webinar, mas pode ser solicitado o registro para a espécie como Fitoterápico. Até o momento não recebemos nenhuma solicitação, por isso não há Fitoterápicos registrados no Brasil contendo moringa. Não existe nenhum impedimento ou suspensão de moringa para solicitação de registro como Fitoterápico.

10. estes conceitos propostos de extratos "outros" poderão ser aplicados a produtos específicos que utilizam IFAV s?

Sim.

11. Boa tarde, haverá mudanças com relação aos critérios de fitoterápicos tradicionais? Anuários médicos do século XIX e estudos etnobotânicos podem ser critérios para a tradicionalidade? Previsão de alteração no anexo da RDC dos fitoterápicos que veda o cipó da Ayahuasca, por exemplo?

Não há previsão de alteração de conceitos de tradicionalidade já bastante discutidos e padronizados na RDC 26/2014. Anuários médicos do século XIX e estudos etnobotânicos podem ser utilizados como critérios para comprovação da tradicionalidade de uso do Fitoterápico, conforme detalhado na IN 04/2014. Não existe proibição na área de registro para cipó de Ayahuasca, é preciso verificar se existe proibição por fazer parte da lista de plantas proscritas no Brasil por meio das atualizações da Portaria nº 344/1998.

12. Se eu tenho um produto registrado como tradicional fitoterápico pela IN 02 e na 2º formulário da farmacopeia brasileira, tem uma monografia para esse produto, eu obrigatoriamente tenho que seguir todos as especificações do 2º FFFB ou posso manter como tradicional fitoterápico conforme IN 02?

Caso o produto já siga todas as especificações padronizadas no FFFB, deve ser cancelado o registro e solicitada a notificação do produto, conforme previsto na RDC 26/2014. Não é necessário fazer adequações no produto para adequá-lo à notificação. Características diferenciadas em relação ao padronizado no FFFB, 2ª edição, fazem com que o produto mantenha seu registro simplificado sem mudança para a notificação.

13. Será necessário caracterizar todos os marcadores? padronizados e quantificados

Sim, todos os Fitoterápicos deverão ser avaliados quanto aos marcadores para definir se estes se enquadram como substâncias com atividade terapêutica, marcadores ativos ou

analíticos. A partir desta classificação, o extrato é classificado como padronizado, quantificado ou outros conforme previsto na Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

14. Para os produtos já registrados, a empresa precisa avaliar qual é a classificação do extrato (padronizado, quantificado e outros) e dependendo do tipo de extrato, adequar o controle de qualidade e produção do IFAV e medicamento?

Sim, conforme detalhado na apresentação.

15. A avaliação do tipo de extrato dos produtos já registrados, devemos iniciar pela avaliação da rota de síntese do IFAV?

Não há rota de síntese em IFAV. Os Fitoterápicos são obtidos por processos de cominuição ou extração a partir da espécie vegetal. A empresa deve avaliar se há estudos com o marcador utilizado que comprovem sua relação com a atividade terapêutica e, dependendo dessa análise, classificar o IFAV.

16. Foi mencionado que o registro simplificado atualmente pode ser autorizado no mesmo dia! Como é tramitado esse processo que permite a Anvisa tanta agilidade?

O processo que permite a autorização de Fitoterápicos no mesmo dia é a notificação simplificada de medicamentos, conforme previsto na RDC 26/2014. A notificação é um procedimento simplificado, automático, em que empresas autorizadas a fabricar e que possuam certificado de boas práticas de fabricação, desde que sigam as informações padronizadas pela Anvisa, notifiquem a fabricação do Fitoterápico e possam comercializá-los imediatamente após a notificação. Maiores informações sobre este procedimento podem ser obtidas na IN 04/2014, na RDC 26/2014 (os links para as normas estão disponíveis acima) e no sítio eletrônico da Anvisa, na área relativa a Fitoterápicos.

17. João, as alterações na 26 em virtude da inserção dos conceitos de tipos de extratos, não temos mudanças pequenas. Se um extrato é tratado como padronizado, mesmo sendo outros, ao adequar para este novo conceito, terá alteração inclusive no modo de fabricação do produto e, a depender dos casos, terá troca de extrato. Então, parece que estamos nos enganando ao dizer que não muda SE e muda apenas CQ. Na verdade, é outro produto.

A mudança proposta trata apenas de não mais diluir o extrato com excipientes ou misturar lotes na fabricação do Fitoterápico para reduzir a variação do marcador, e isso ocorre se o extrato for considerado como do tipo outros. Nesses casos, vamos pedir que a empresa faça a alteração e apresente um racional da mudança com os controles necessários por meio do código de assunto específico. Não é esperado que o fim da diluição com excipientes ou da mistura de lotes cause uma mudança grande na segurança e eficácia do extrato, considerando as faixas amplas que serão adotadas no novo conceito. A mudança proposta não solicita troca do extrato, porém, se a fabricante do medicamento pretender, essa alteração poderá ser feita, seria uma alternativa que a empresa poderá utilizar se assim entender como interessante. Para estes casos, em que for alterado o extrato utilizado, é que seria necessária nova comprovação de segurança e eficácia, mas essa é uma opção da empresa fabricante.

18. Como a Anvisa espera que os pacientes entendam essa nova forma de demonstrar na bula a quantificação dos marcadores?

A nova proposta traz um modo mais simples de entender o Fitoterápico para a população, a qual encontra dificuldade em entender o conceito centrado em marcadores e utilizado hoje no Brasil. O modelo estará explicado tanto no guia técnico como no popular a ser

publicado e será detalhada pela Anvisa em todos os eventos e divulgações que fazemos constantemente. As empresas responsáveis pelos produtos, por sua vez, trabalharão em conjunto no esclarecimento da mudança. Essa estratégia de comunicação já deve estar sendo pensada desde que foi solicitada a alteração do conceito por meio das diversas reuniões ocorridas desde 2011. A mudança torna mais fácil o entendimento do consumidor sobre o produto, ao lhe informar, quando se trata de um extrato outros, por exemplo, o que tem da espécie vegetal no produto, e não mais um marcador que não tem relação com o efeito do Fitoterápico, ou mesmo, esclarece quanto ela realmente está ingerindo de extrato, e não de extrato adicionado de excipientes. O consumidor poderá saber o que realmente está consumindo.

19. Como podemos ajudar a Anvisa a calcular qual o custo para o setor regulado desta AIR considerando a escolha entre a reformulação ou um novo produto? ou o custo para mostrar ao paciente que aquele produto é o mesmo e esta apenas passando por essa adequação a nova forma de legislação?

A alteração necessária para a mudança para o novo conceito é pontual, conforme explicado na apresentação, apenas relacionada a não mais diluir o extrato com excipientes ou misturar lotes dependendo do tipo de extrato. A empresa fará um novo produto se quiser, é uma opção que lhe será dada, se ela entender que isso poderá facilitar a produção do seu Fitoterápico. A mudança não está sendo feita agora na norma de registro, tanto que nossa intenção era alterar apenas o guia para registro e notificação de Fitoterápicos, que nem será publicado como resolução. A mudança proposta foi construída em conjunto com o setor e já está explícita nas resoluções da Anvisa desde 2019, passando por ampla discussão por meio de consulta pública. Mesmo assim nós nos preocupamos e estamos convidando todos os envolvidos para discutir e planejar conjuntamente. Para isso estamos pedindo casos específicos para discussão e a avaliação dos impactos desde as primeiras reuniões. Solicitamos que enviem as informações sobre os impactos da mudança para produtos já autorizados e em desenvolvimento (em que fases de desenvolvimento se encontram), assim como as propostas para redução de impactos para todos, além do prazo necessário para adequação, até 19/08/2021, conforme colocado no webinar.

20. Tenho um registro, cujo qual o fornecedor do extrato irá parar de comercializar. Ao procurar um segundo fabricante, encontramos apenas uma outra espécie da mesma planta, devido ao local de cultivo (o nome da espécie muda de acordo com a região do cultivo). Todavia, o marcador ativo é o mesmo... É possível adquirir o segundo fornecedor, com espécie vegetal distinta, porém com as mesmas especificações?

Não conseguimos entender o que seria outra espécie da mesma planta. A alteração só pode ser feita se for para uma mesma espécie vegetal, conforme previsto na RDC 38/2014. Não existe previsão de alteração de IFAV em Fitoterápicos.

21. Solicito encaminhamento do evento, referente ao fitoterápicos, sejam encaminhados ao meu Email.

O evento pode ser assistido por meio do link: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/webinar-da-anvisa-aborda-medicamentos-fitoterapicos>.

22. quero parabenizar todo esforço da Anvisa, a nossa grande agencia regulatória. Mas não entendo porque voces se colocam tão na defensiva para discutir assuntos tão relevantes relacionados a conceitos de extratos ?

Agradecemos os elogios, mas não entendemos o que seria se colocar na defensiva. A apresentação do webinar foi feita para mostrar a todos que não participaram das discussões anteriores como chegamos até aqui e por que a mudança nos extratos está sendo feita depois desses 10 anos conjuntos de discussão com o setor regulado. Logo, esta proposta é parte de um diálogo transparente entre Anvisa e todos os interessados (entre eles: indústrias, associações, reguladores e academia).

23. " Em relação à questão da "não diluição do IFAV pela adição de excipientes", para extratos classificados como Quantificados e Outros, não será permitido a utilização de excipientes com função farmacotécnica de "diluyente", ou será proibido a utilização de quaisquer excipiente no produto acabado, devendo o produto acabado ser constituído exclusivamente do IFAV?

Quando falamos em não mais utilizar excipientes, estamos nos referindo à utilização de excipientes para diluir a quantidade de um marcador no extrato. Todos os outros excipientes utilizados com finalidade farmacotécnica continuam sendo permitidos, tanto para os extratos (por exemplo, um excipiente necessário para terminar de secar ou para reduzir a higroscopicidade de um extrato) quanto para os Fitoterápicos (por exemplo, para permitir a compressão e a obtenção de um comprimido).

24. Por que vantagem de novos marcadores mais baratos com as novas normas?

Não sabemos se conseguimos entender completamente o questionamento. Conforme informado no webinar, a nova proposta simplifica o controle quantitativo por permitir a utilização de marcadores e técnicas de controle mais simples e farmacopeicas, além de especificações mais amplas para os produtos, o que facilita a fabricação e controle de IFAV e Fitoterápicos.

25. essa atualização engloba a utilização de fitoestrógenos?

Sim, se estiverem classificados como Fitoterápicos, pois há fitoestrógenos na área de alimentos, por exemplo, que não estariam abarcados nessa discussão.

26. Apenas deixo uma sugestão adicional, pois como Nutricionista, eu vejo quão difícil é ao consumidor brasileiro, através da comunicação da embalagem do medicamento fitoterápico, saber o exato propósito deste mesmo e a dosagem para consumo e então resultado efetivo do tratamento. Não sei se a Anvisa concorda com este aspecto, e se haverá alguma mudança para a melhoria da compreensão do consumidor nesta área através da comunicação visual do rótulo/embalagem e também procedência do insumo/ingrediente que deveria ser direito do consumidor...

Sim, a proposta é deixar mais clara a rotulagem, bula e folheto informativo dos produtos, informando claramente a composição do produto. Esses aspectos poderão ainda ser discutidos por meio da consulta pública do Guia de Fitoterápicos.

27. Registro simplificado continuará para extratos que não são padronizados e que não estão no EMA?

Continuará a publicação da lista de registro simplificado brasileira, independente do tipo de extrato.

28. Parabéns pela apresentação, Ana e João! Vocês mostraram de forma clara de onde partiram, como estão no momento e a minha pergunta é: de forma resumida, onde a Anvisa pretende chegar com as normativas de fitoterápicos?

Obrigado! A Anvisa pretende ter normativas que considerem as especificidades dos Fitoterápicos e que estejam em convergência com as melhores práticas internacionais, fazendo com que mais produtos com qualidade, segurança e eficácia estejam disponíveis, com custo mais acessível, à população brasileira.

29. E outra, essas modificações/alterações podem penalizar o setor produtivo de fitoterápicos?

A alteração do controle dos extratos facilita a fabricação e o controle de Fitoterápicos para o setor regulado, tanto que foi proposta pelo setor por meio de suas associações de empresas, não pela Anvisa. A Anvisa acatou a proposta de alteração do conceito depois de anos de amadurecimento, por meio de discussão conjunta e de estudos do controle internacional aplicado a Fitoterápicos.

30. " Na IN 39 de 08/2019 consta que: Art. 5º Devido a sua natureza complexa e variável, o controle das matérias-primas vegetais, a estocagem e o processamento devem assumir uma particular importância na fabricação de fitoterápicos. Art. 10 As drogas vegetais devem ser armazenadas em áreas separadas. Pergunta: As matérias-primas vegetais como extratos utilizadas em Medicamentos Fitoterápicos devem ser armazenadas em áreas separadas das demais matérias-primas no estoque? Se sim, deve ser segregada sob quais condições? Devem ter paredes físicas ou apenas uma demarcação no piso é suficiente?"

A questão está fora do escopo do webinar. O questionamento deve ser encaminhado via canal de atendimento da Anvisa à GGFIS.

31. Foi citado um exemplo de Valeriana, nas perguntas e respostas. Entretanto, Valeriana está na EMA. Produtos de Valeriana não terão que ser adequados ao EMA?

Independente da planta, os produtos deverão ser adequados à mudança de conceito, que é a reclassificação dos extratos presente na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, conforme detalhado na apresentação. Não há previsão de mudanças quanto à segurança e eficácia.

32. Observem que a monografia final de Valeriana da EMA não traz dose 80 mg como no exemplo indicado.

Não conseguimos entender o questionamento. Esse exemplo foi extraído do Guia EMA de especificações o qual pode ser obtido por meio do link: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/herbal-medicinal-products-scientific-guidelines>.

33. Tem uma lista onde consigo confirmar se o marcador é analítico, padronizado ou outros?

Não, a avaliação é feita individualmente por produto, dependendo do tipo do IFAV utilizado.

34. fiquei com dúvida sobre a faixa de especificação para estudos de estabilidade e liberação de lotes no CQ. Ainda teremos faixas mais amplas para a estabilidade?

A faixa de variação permitida para a estabilidade já havia sido discutida com o setor e, por pedido do setor, permanece ampliada em relação ao que é praticado pela EMA, podendo ocorrer variação de 10%, o que já é praticado hoje para Fitoterápicos.

35. Tenho duvida com relação à indicação terapêutica, que a GMESP informa que não será alterada. Entretanto, se alterar da IN 02.2014 para EMA, como ficam as questões que envolvem bula e que estão no EMA? Uma vez que não pode ferir a LEI 6360 de 1976, como teremos um produto adequado ao EMA e que tem bula padrão publicada pela ANVISA, porém, com bula

Não conseguimos entender completamente o questionamento pois parece que faltou uma parte da pergunta. A mudança no registro simplificado não é foco desse webinar, pois não haveria tempo suficiente para a discussão, mas esclarecemos também esse ponto. O modelo do registro simplificado brasileiro, atualmente publicado como IN 02/2014, será modificado para um modelo com mais informações e padronização do tipo de IFAV a ser utilizado, considerando diversos problemas já encontrados com o modelo atual. Quando da mudança do registro simplificado, as bulas padrão deverão ser atualizadas. Neste ponto, não há intenção de solicitação que produtos já autorizados se ajustem neste momento.

36. Ou seja, de novo mudando a normativa pela metade. Incoerente.

A alteração no controle de qualidade foi o que foi solicitado à Anvisa por meio da consulta pública que estabeleceu a agenda regulatória para o período 2021-2023. Não foi solicitada alteração relacionada à segurança e eficácia, a qual já foi amplamente discutida quando da publicação da RDC 26/2014, após estudo das legislações internacionais, trazendo várias possibilidades para a legislação brasileira, como a ampliação no registro simplificado e a notificação. A comprovação da segurança e da eficácia de Fitoterápicos no Brasil já segue várias possibilidades de comprovação e não têm sido motivo de indeferimento de produtos no país, é inclusive bem mais simples que a praticada na Comunidade Europeia, conforme discutido no webinar. De todo modo, questionamos qual seria a sugestão de alteração? Em que momento ela foi apresentada à Anvisa? Se houver alguma forma mais adequada de regular a segurança e eficácia de Fitoterápicos, ela pode ser apresentada para avaliação.

37. as bulas registradas para fitoterápicos pela Anvisa disponíveis para pesquisa serão revisadas?

Se a pergunta for referente às bulas padrão, sim.

38. Eu apenas gostaria de os agradecer pela excelente apresentação, Ana e João, e expressar a minha gratidão, por tanto empenho, dedicação e estudo compartilhado por vocês durante este processo que, sem dúvida, irá melhorar muito a saúde dos Brasileiros.

A proposta em discussão trará impactos iniciais para o setor e conjuntamente para a Anvisa, pois teremos que avaliar as alterações propostas, porém, estamos dando continuidade a este pedido do setor por entender que, num futuro muito breve, poderemos ter mais produtos e com preços mais acessíveis à população brasileira, sem qualquer perda de qualidade, atuando em favor do previsto na Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

39. Los productos elaborados con extractos de cannabis no se consideran fitoterapicos en Brasil?

Os produtos elaborados com extratos de cannabis podem ser classificados como Medicamentos Fitoterápicos, de acordo com a RDC 26/2014, ou como Produtos de Cannabis, de acordo com o previsto na RDC 327/2019, dependendo de sua destinação e dos dados que abarquem sua segurança e eficácia.

40. Extratos de plantas brasileiras ou que não sejam européias, serão enquadrados como outros?

O enquadramento dependerá dos dados disponíveis sobre a substância escolhida para o controle de qualidade quantitativo do produto. Essa análise é feita individualmente por produto.

41. Essa mudança aplica para os fitoterápicos produzidos por Farmácias Vivas?

Não, apenas para Fitoterápicos industrializados.

42. A Garra do Diabo tem indicação na IN2 para o alívio de dores articulares moderadas e dor lombar baixa aguda, enquanto EMA preconiza apenas dores articulares moderadas. Produtos registrados pelo registro simplificado perderão indicação para dor lombar? será necessário fazer estudo clínico para manter a indicação para dor lombar?

Não há neste momento previsão de solicitação de alteração dos produtos já registrados pelo registro simplificado quanto às suas indicações.

43. No caso de drogas vegetais, os termos não seria extrato, padronizado ou outros e sim seria checar se a droga vegetal tem marcador responsável ao efeito terapêutico ou relacionado ao efeito terapêutico ou se é marcador analítica e cumprir o ajuste quantitativo para o tipo de marcador, correto?

Sim.

44. Não entendi se a especificação continua como faixa de especificação ou valor mínimo...

Depende do caso, por favor, rever a apresentação e as referências citadas. Podes obter mais informações também assistindo ao primeiro webinar sobre as mudanças propostas para as normas de Fitoterápicos.

45. Qual seria o link para o 1 webinar, por favor?

Orientamos que visite o site da Abifisa, organizadora do 1º Webinar, para maiores informações.

46. ótimo...e quanto a faixa de estudos de estabilidade e liberação de lotes espera-se que seja a mesma?

A faixa de variação permitida na estabilidade permanece em 10%, a variação na liberação dos lotes depende do tipo de extrato. Os produtos obtidos de extratos "padronizados" permanecem com o controle como já praticado hoje no Brasil, com uma especificação exata e variação mínima de marcadores; os produtos obtidos de extratos "quantificados" ficam com uma faixa permitida de especificação; e os produtos obtidos com extratos do tipo "outros" ficam com o mínimo de um valor do marcador.

47. pessoalmente pra mim ficou claro a alteração para o produto mas para o IFAV não muito...precisaremos da participação dos fabricantes ...

Solicitamos que avaliem os documentos, discussões e apresentações já realizadas para que todos possam entender o conceito e a mudança em discussão.

48. É muito diferente, mas estamos dispostos a entender com vocês e promover esta harmonização. Obrigada

Agradecemos a informação e esperamos receber as informações sobre os produtos em desenvolvimento, além dos prazos necessários para adequação dos produtos já autorizados, para que possamos continuar o processo regulatório.

Formulário on-line disponibilizado para avaliar o período necessário e impactos com a adequação dos produtos já autorizados.

Consulta sobre Mudanças Previstas em Fitoterápicos e IFAV

Este formulário pretende identificar as mudanças, cronogramas e prazos previstos pelos fabricantes de Fitoterápicos, incluindo Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos, e fabricantes de IFAV para adequação dos produtos aos novos conceitos de classificação de IFAV trazidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

Essas informações são importantes para a definição do prazo para adequação de produtos e do prazo para início da vigência do novo texto da RDC nº 26/2014 que está sendo discutido entre a Anvisa e o setor regulado e que, mais adiante, será disponibilizado em Consulta Pública.

Cada empresa, fabricante de Fitoterápicos ou fabricante de IFAV, deve preencher apenas um formulário informando sobre todos os seus Fitoterápicos ou IFAV que serão adequados.

O prazo para resposta é até 19/09/2021.

Para responder ao formulário, é necessário ler a proposta da GMESP onde estão detalhadas as previsões de mudanças necessárias e opcionais nos medicamentos e IFAV, e seus respectivos documentos e provas que deverão ser apresentados para adequação aos novos conceitos. A proposta está disponível no link: https://anvisabrm.my.sharepoint.com/:b:/g/personal/david_pietro_anvisa_gov_br/EcpK_9x457lJuXObcRqB6boBM1dV859Wj-8CBSnbz-cyZw?e=VEkPPy.

As informações sobre os produtos e planejamentos prestadas pelas empresas nessa consulta serão de uso exclusivo pela Anvisa e não serão divulgadas de forma pública.

1. Empresa

Insira sua resposta

2. Tipo de empresa:

Fabricante de Fitoterápicos

Fabricante de IFAV

3. Quais são os Fitoterápicos da empresa já regularizados na Anvisa que precisarão de mudanças para se adequarem aos novos conceitos? Informar nome comercial do fitoterápico e IFAV.

Insira sua resposta

4. Como a empresa pretende classificar cada um dos IFAV dos Fitoterápicos citados na pergunta 3? (informar a classificação mais provável de ser adotada entre "padronizado", "quantificado" ou "outros")

Insira sua resposta

5. Para cada um dos Fitoterápicos informados na pergunta 3, indique quais são as alterações do tipo "necessárias" previstas para a adequação.

As alterações "necessárias" são:

- Adequação do IFAV e do Fitoterápico - Produto adequado;
- Adequação do IFAV - Exclusão de excipiente;
- Adequação do Fitoterápico - Exclusão de excipiente e exclusão da etapa de mistura.

Insira sua resposta

6. Para cada um dos Fitoterápicos informados na pergunta 3, indique quais são as alterações do tipo "opcionais" previstas para a adequação.

As alterações do tipo "opcionais" são:

- Ampliação da faixa de variação de adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para aqueles obtidos a partir de extratos classificados como "padronizados";
- Alteração do marcador utilizando o mesmo IFAV já aprovado para o Fitoterápico;
- Alteração do IFAV utilizado na fabricação do Fitoterápico para IFAV equivalente. Essa mudança pode incluir alteração de fabricante de IFAV;
- Não estão previstas alterações opcionais para o medicamento.

Insira sua resposta

7. Há outra(s) mudança(s) prevista(s) para adequação dos Fitoterápicos e não citadas anteriormente? Descreva-a(s)

Insira sua resposta

8. Descreva o cronograma previsto para implementação das alterações em cada Fitoterápico, indicando as alterações necessárias e opcionais.

Insira sua resposta

9. Qual é o prazo previsto para implementação, em todos os fitoterápicos informados na pergunta 3, apenas das alterações do tipo "necessárias"?

- Até 1 ano
- até 2 anos
- até 3 anos
- até 4 anos
- até 5 anos
- até 6 anos
- até 7 anos
- até 8 anos

até 9 anos
até 10 anos
acima de 10 anos

10. Qual é o prazo previsto pela empresa para implementação, em todos os fitoterápicos informados na pergunta 3, das alterações do tipo "necessárias" e do tipo "opcionais"?

Até 1 ano
até 2 anos
até 3 anos
até 4 anos
até 5 anos
até 6 anos
até 7 anos
até 8 anos
até 9 anos
até 10 anos
acima de 10 anos

11. Quais são os Fitoterápico da empresa que estão em desenvolvimento e precisarão de mudanças para se adequarem aos novos conceitos? Informar o IFAV, ou em caso de sigilo, um código para o produto.

Insira sua resposta

12. Descreva os cronogramas de desenvolvimento de todos os Fitoterápicos citados na pergunta 11 e indique quais as etapas ainda não realizadas e tempo para conclusão em cada um deles.

Insira sua resposta

13. Quais são os IFAV da empresa que precisarão de mudanças para se adequarem aos novos conceitos?

Insira sua resposta

14. Como a empresa pretende classificar cada um dos IFAV citados na pergunta 3? (informar a classificação mais provável de ser adotada entre "padronizado", "quantificado" ou "outros")

Insira sua resposta

15. Para cada um dos IFAV informados na pergunta 3, indique quais são as alterações previstas para a adequação.

As alterações possíveis para IFAV são:

Adequação do IFAV - Exclusão de excipiente (necessária)

Adequação do IFAV - Alteração do marcador/substância relacionada com a atividade terapêutica (opcional)

Insira sua resposta

16. Há outra(s) mudança(s) prevista(s) pela empresa para adequação do IFAV e não citadas anteriormente? Descreva-a(s)

17. Descreva o cronograma previsto para implementação das alterações em cada IFAV informado na pergunta 3 indicando a alteração necessária e a opcional.

Insira sua resposta

18. Qual é o prazo previsto pela empresa para implementação das alterações em todos os IFAV?

Até 1 ano

até 2 anos

até 3 anos

até 4 anos

até 5 anos

até 6 anos

até 7 anos

até 8 anos

até 9 anos

até 10 anos

acima de 10 anos

Propostas de alterações para os Fitoterápicos autorizados disponibilizada via Formulário on-line

Com a adequação dos Fitoterápicos aos conceitos padronizadas na Farmacopeia Brasileira, há alterações que serão necessárias nos produtos autorizados, e outras alterações opcionais, as quais pretende-se permitir serem feitas concomitantemente, se for do interesse da detentora do registro.

Haverá para isso um prazo para adequação, o qual ainda se encontra em discussão, para que as mudanças necessárias ou opcionais sejam realizadas e os dados apresentados à Anvisa.

Pretendemos com esse documento esclarecer que informações precisariam ser apresentadas nas mudanças necessárias e opcionais. Esclarecemos que o documento foi elaborado com as informações discutidas até o momento, com base nos documentos que são solicitados para o pós-registro de Fitoterápicos, considerando as informações que são necessárias para caracterização da mudança, ou manutenção da segurança e eficácia do Fitoterápico. Todas essas informações estão ainda em discussão e poderão ser debatidas e reavaliadas por meio da consulta pública que será realizada.

Alterações necessárias

1 - Para os produtos que tiverem seus IFAV classificados como “quantificados”
→ deve-se excluir excipientes utilizados exclusivamente para diluição do marcador, tanto na

etapa de fabricação do IFAV como na da fabricação do Fitoterápico, quando esses excipientes forem utilizados.

2 - Para os produtos que tiverem seus IFAV classificados como “outros” → deve-se excluir a etapa de mistura de diferentes lotes de IFAV na fabricação do Fitoterápico, e excluir excipientes exclusivamente utilizados para diluição do marcador, tanto na etapa de fabricação do IFAV como na da fabricação do Fitoterápico, quando essas ações forem utilizadas na fabricação do Fitoterápico.

Deste modo, as informações propostas a serem apresentadas a Anvisa, no caso das mudanças necessárias, ficariam divididas em:

- A) Adequação do IFAV e do Fitoterápico – Produto adequado
- B) Adequação do IFAV – Exclusão de excipiente
- C) Adequação do Fitoterápico - Exclusão de excipiente e exclusão da etapa de mistura

A) Adequação do IFAV e do Fitoterápico – Produto adequado

A primeira proposta abarcaria os casos em que não fossem necessárias as alterações descritas nos itens 1 e 2 acima, no IFAV e no Fitoterápico.

Documentos:

- Racional técnico da mudança – justificando que nenhuma das mudanças 1 ou 2 descritas acima foi necessária no produto e porque.
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens.

Há casos em que se espera que as correções serão necessárias só no IFAV, ou só no Fitoterápico, assim, deverão ser criadas essas duas possibilidades. Caso haja mudanças nas duas etapas, os dois protocolos precisariam ser realizados, excluindo-se documentos repetidos.

B) Adequação do IFAV - Exclusão de excipiente

Nesta proposta estariam os documentos a serem apresentados quando ocorrer a exclusão de excipiente do IFAV utilizado apenas para diluição do marcador.

Documentos:

- Racional técnico da mudança;
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;

- Relatório de produção do IFAV ^{*1*2};
- Laudo de Controle de Qualidade (CQ) do IFAV para 1 lote;
- Laudo de CQ do Fitoterápico para 1 lote;
- Especificação de CQ do IFAV (aprovada e proposta), caso alterada;
- Especificação de CQ do Fitoterápico (aprovada e proposta), caso alterada;
- Protocolo de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC n° 318/2019 e Guia n° 28/2019;
- Validação dos métodos para o IFAV e/ou Fitoterápico, caso alterados;

- Relatório de controle de qualidade do IFAV, conforme RDC nº 26/2014, ou suas atualizações ^{*3}.

C) Adequação do Fitoterápico - Exclusão de excipiente e exclusão da etapa de mistura de lotes de IFAV

Nesta proposta estariam os documentos a serem apresentados quando ocorrer a exclusão da etapa de mistura de lotes de IFAV ou do excipiente utilizado exclusivamente para diluição do marcador em Fitoterápicos.

Documentos:

- Racional técnico da mudança;
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;
- Relatório de produção do Fitoterápico, incluindo quadros comparativos A e D;
- Laudo de CQ do IFAV para 1 lote;
- Laudo de CQ do Fitoterápico para 1 lote;
- Especificação de CQ do IFAV (aprovada e proposta), caso alterada;
- Especificação de CQ do Fitoterápico (aprovada e proposta), caso alterada;
- Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC nº 318/2019 e Guia nº 28/2019;
- Validação dos métodos para o IFAV e/ou Fitoterápico, caso alterados;
- Relatório de controle de qualidade do IFAV, conforme RDC nº 26/2014, ou suas atualizações ^{*3}.

Nos três casos de mudanças necessárias, qualquer informação solicitada, mas não impactada pela mudança, poderá ser tecnicamente justificada a não apresentação. Do mesmo modo, se outra informação não descrita acima for impactada pela mudança, tais como parâmetros do produto acabado, essa informação deve ser discutida no relatório técnico da mudança.

*1 - Devem ser destacadas as alterações existentes em exclusão de excipientes e possíveis impactos na análise quantitativa de marcadores/substâncias responsáveis pela atividade terapêutica nas etapas chave do processo.

*2 – O relatório de produção do IFAV deve conter informações referentes ao método de extração, aos solventes utilizados no processo de obtenção e, no caso de mistura de solventes, a proporção utilizada, e informações qualitativas e quantitativas sobre os excipientes adicionados à ao IFAV.

*3 – Precisaria ser apresentado apenas se ocorrer mudança em algum parâmetro. Pelo que avaliamos inicialmente, as informações que poderiam ser modificadas, não abarcadas nos demais documentos solicitados, seriam as descritas no Art. 15 Incisos V. Caso haja alteração em outro parâmetro fora dos descritos acima, a alteração deve ser detalhada no relatório técnico da mudança.

Além das mudanças necessárias descritas acima, há a proposta que sejam permitidas alterações de forma adicional e opcional. Caso a detentora do registro queira, poderia alterar, facilitando o seu controle de qualidade. Neste caso, informações

adicionais às anteriormente descritas devem ser apresentadas (excluindo-se as repetidas), de acordo com a mudança proposta e detalhada em seguida:

- D) Ampliar a faixa de variação de adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para aqueles obtidos a partir de IFAV classificados como “padronizados”;
- E) Alterar o marcador utilizando o mesmo IFAV já aprovado para o Fitoterápico;
- F) Alteração do IFAV utilizado na fabricação do Fitoterápico para IFAV equivalente. Essa mudança pode incluir alteração de fabricante de IFAV.

D) Ampliar a faixa de variação de adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para aqueles obtidos a partir de IFAV classificados como “padronizados”

Nesta proposta, caso um produto atualmente autorizado tenha seu IFAV enquadrado como “padronizado”, poderia, opcionalmente, ampliar a faixa de especificação da adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para tanto, seria necessário:

Documentos:

- Racional técnico da mudança;
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;

- Relatório de produção do Fitoterápico, incluindo os quadros comparativos "A" e "D";
- Laudo de CQ do IFAV e do Fitoterápico, obtido para 1 lote;
- Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC n° 318/2019 e Guia n° 28/2019;
- Especificação de CQ do Fitoterápico (aprovada e proposta), caso alterada.

E) Alterar o marcador utilizando o mesmo IFAV já aprovado para o Fitoterápico

Essa proposta seria para permitir a alteração de um marcador já aprovado por outro, mas, nesse caso, deve-se demonstrar a equivalência entre o aprovado e o proposto.

Documentos:

- Racional técnico da mudança^{*4};
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;

- Descrição da especificação e método analítico já aprovado e do novo proposto para o IFAV e para o Fitoterápico, com cópia da referência utilizada;
- Laudo analítico de CQ do IFAV e do Fitoterápico para 1 lote;
- Validação dos métodos para o IFAV e/ou Fitoterápico, caso alterados;
- Relatório de produção do IFAV^{*1*2};
- Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC n° 318/2019 e Guia n° 28/2019;
- Relatório de controle de qualidade do IFAV, conforme RDC n° 26/2014, ou suas atualizações^{*5}.

F) Alteração do IFAV utilizado na fabricação do Fitoterápico para IFAV equivalente. Essa mudança pode incluir alteração de fabricante de IFAV

Documentos:

- Racional técnico da mudança.
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens.

- Mesmas informações previstas para a mudança E anteriormente descrita ^{*6}.
- Mais a demonstração da equivalência do IFAV autorizado com o proposto.

Nos três casos de mudanças opcionais, qualquer informação solicitada, mas não impactada pela mudança, poderá ser tecnicamente justificada a não apresentação. Do mesmo modo, se outra informação não descrita acima for impactada pela mudança, essa informação deve ser discutida no relatório técnico da mudança.

*4 No racional técnico da mudança, deve-se detalhar como foi feita a correlação das concentrações entre o marcador aprovado e o proposto. Deve ser demonstrado, em diferentes lotes, que as quantidades propostas são equivalentes e não alteram a comprovação de segurança e eficácia/efetividade do Fitoterápico.

*5 Como não haveria alteração do IFAV já aprovado, não precisam ser apresentadas as informações presentes nos Art. 13, incisos: I – VIII e Art. 15 incisos III – IV da RDC nº 26/2014.

*6 Neste caso, como se trata de IFAV diferente, não se pode dispensar as informações que foram dispensadas na mudança E anteriormente descrita (que seria a não apresentação das informações presentes nos Art. 13, incisos: I – VIII e Art. 15 incisos III - IV.) da RDC nº 26/2014, devendo ser apresentado o relatório de controle de qualidade completo do IFAV, conforme RDC nº 26/2014.

Todos os detalhes possivelmente impactantes para qualidade, segurança e eficácia do Fitoterápico devem ser discutidos no racional técnico da mudança, informando que pontos foram alterados em relação à fabricação e ao controle anteriormente aprovado para o IFAV e para o Fitoterápico. Devem ser destacadas as alterações existentes e possíveis impactos na análise quantitativa de marcadores/substâncias responsáveis pela atividade terapêutica nas etapas chave do processo.

Solicitamos que nos informem caso haja qualquer outra alteração não descrita neste documento e que entendam que esteja relacionada à adequação prevista para os IFAV conforme conceitos publicados na Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

GMESP, 06/08/21

De: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP
Enviada em: terça-feira, 24 de agosto de 2021 16:37
Para: ABIFISA [REDACTED]

[REDACTED]@sindusfarma.org.br>; Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP
<gmesp@anvisa.gov.br>

Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados - COMENTÁRIOS ABIFISA

Prezada [REDACTED] saudações.

Agradecemos as considerações encaminhadas, as quais serão consideradas quando da publicação da proposta de normativa que venha a substituir a RDC 26/2014.

Discutimos internamente e encaminhamos em anexo (destacados em verde) comentários aos comentários feitos pela ABIFISA.

Solicitamos a permissão, caso seja necessário, para divulgarmos das informações em anexo com as demais Associações.

Atenciosamente

Equipe GMESP.

De: ABIFISA Nilice Gabardo <abifisa@abifisa.org.br>

Enviada em: segunda-feira, 23 de agosto de 2021 17:23

Para: [REDACTED] <[\[REDACTED\]@sindusfarma.org.br](mailto:[REDACTED]@sindusfarma.org.br)>; Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>

Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados - COMENTÁRIOS ABIFISA

Prioridade: Alta

Prezados, boa tarde!

Conforme comentamos segue arquivo com os [Comentários da ABIFISA sobre Propostas de alterações para os Fitoterápicos autorizados](#). Favor confirmar o recebimento.

Qualquer dúvida estamos à disposição.

Atenciosamente,

ABIFISA

Tel: +55 (41) [REDACTED] -   

E-mail: abifisa@abifisa.org.br - www.abifisa.org.br



De: ABIFISA [REDACTED]

Enviada em: sexta-feira, 20 de agosto de 2021 17:38

Para: [REDACTED] <[\[REDACTED\]@sindusfarma.org.br](mailto:[REDACTED]@sindusfarma.org.br)>; Gerencia de Medicamentos Especifico

-

GMESP

[<gmesp@anvisa.gov.br>](mailto:gmesp@anvisa.gov.br)

Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados

Caros,

Também agradeço e desejo um bom final da semana a todos!

ABIFISA

Tel:

E-mail: abifisa@abifisa.org.br - www.abifisa.org.br



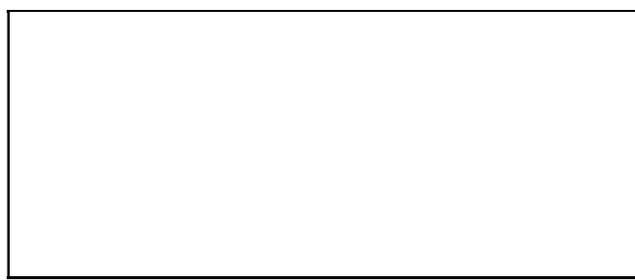
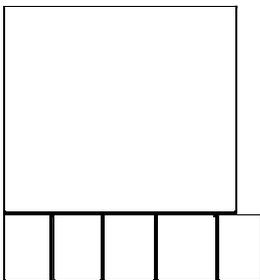
De:

Enviada em: sexta-feira, 20 de agosto de 2021 15:35

Para: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP [<gmesp@anvisa.gov.br>](mailto:gmesp@anvisa.gov.br); ABIFISA Nilice Gabardo [<abifisa@abifisa.org.br>](mailto:abifisa@abifisa.org.br)

Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados

Obrigada e bom final de semana a todos.



Esta mensagem, incluindo seus anexos, pode conter informações legais privilegiadas e/ou confidenciais, não podendo ser retransmitida, arquivada, ou recebido esta mensagem por engano, por favor informe o remetente respondendo imediatamente a este e-mail, e em seguida apague-a do seu computador. *All information in this e-mail and attachments can have confidential and privileged. If you are not the intended addressee, please notify us immediately. You should not forward, file, copy nor disclose this e-mail to any other person without prior authorization.*

De: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP [<gmesp@anvisa.gov.br>](mailto:gmesp@anvisa.gov.br)

Enviada em: sexta-feira, 20 de agosto de 2021 15:00

Para: ABIFISA [<abifisa@abifisa.org.br>](mailto:abifisa@abifisa.org.br); sindusfarma.org.br; Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP [<gmesp@anvisa.gov.br>](mailto:gmesp@anvisa.gov.br)

Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados

Prezadas [redacted] saudações. Esperamos que tudo esteja indo bem com vocês.

Agradecemos pelo apoio que vocês e as associações que representam tem nos dado nesse processo de mudança.

Entendemos que é um tempo de discussões complexas para todos, mas esperamos que resulte em bons frutos num futuro breve, conforme vimos discutindo por todos estes anos. Nosso objetivo em toda essa discussão é continuar cumprindo nossas ações na Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, fortalecendo o mercado de Fitoterápicos seguros, efetivos e de qualidade e aumentando seu acesso à população brasileira.

Iremos discutir internamente os pontos colocados e lhes enviaremos uma resposta brevemente.

Atenciosamente

Equipe GMESP

De: ABIFISA [REDACTED] <abifisa@abifisa.org.br>
Enviada em: sexta-feira, 20 de agosto de 2021 14:49
Para: [REDACTED] <sindusfarma.org.br>; Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>
Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados
Prioridade: Alta

Prezados, boa tarde.

Também agradecemos o retorno e parabenizamos pelo trabalho que vem sendo realizado com a GMESP.

Estamos verificando o documento enviado com as Propostas de alterações para os Fitoterápicos autorizados e enviaremos em breve os nossos comentários a respeito. Concordamos em receber as respostas por escrito.

Abraços,

ABIFISA

Av. Visconde de Guarapuava, 2764, sala 1906 – 19º andar
Mid Curitiba CD Torre Work - Centro, CEP 80010-100 - Curitiba - PR.

Endereço para correspondências durante a quarentena:

**Av. São José, 752, apto 1103 – Cristo Rei
CEP 80.050-350 – Curitiba - PR.**

Tel: +55 (41) 99192-7504 - skype: abifisa2 -   

E-mail: abifisa@abifisa.org.br - www.abifisa.org.br



De: [REDACTED] <sindusfarma.org.br>
Enviada em: sexta-feira, 20 de agosto de 2021 14:26
Para: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>
Cc: ABIFISA [REDACTED] <abifisa@abifisa.org.br>
Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados

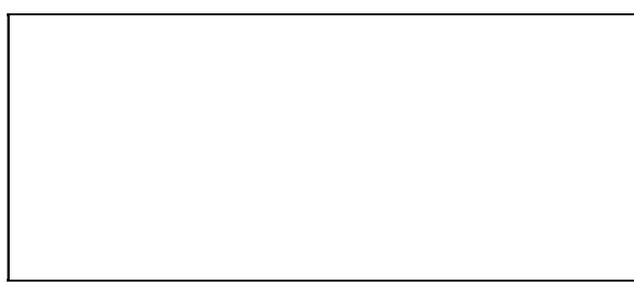
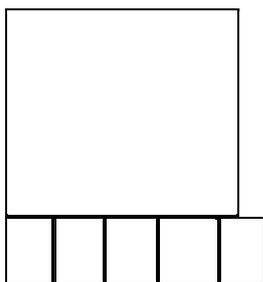
Prezados, boa tarde

Muito obrigada pelo pronto retorno. No caso do Sindusfarma estes foram os pontos que coletamos com nossos associados e portanto, poderíamos receber as respostas por escrito.

Vou deixar para que a Abifisa responda em relação aos seus associados.

Agradeço mais uma vez e parabeno o trabalho que vem sendo realizado.

Abraços.



Esta mensagem, incluindo seus anexos, pode conter informações legais privilegiadas e/ou confidenciais, não podendo ser retransmitida, arquivada, ou recebida por engano. Se você recebeu esta mensagem por engano, por favor informe o remetente respondendo imediatamente a este e-mail, e em seguida apague-a do seu computador. *All information in this e-mail and attachments can have confidential and privileged. If you are not the intended addressee, please notify us immediately. You should not forward, file, copy nor disclose this e-mail to any other person without prior authorization.*

De: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>
Enviada em: quinta-feira, 19 de agosto de 2021 19:38
Para: [REDACTED] <sindusfarma.org.br>; Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>
Cc: ABIFISA [REDACTED] <abifisa@abifisa.org.br>
Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados

Prezadas [REDACTED], boa noite.

O prazo para disponibilização das informações de regularização dos produtos foi prorrogado conforme solicitado, de modo que possam fazer toda a discussão necessária.

Solicitamos que esclareçam se a reunião solicitada seria apenas com a ABIFISA e SINDUSFARMA, ou se seria necessária a presença de todas as associações.

Adicionalmente, se seria para discutir apenas os pontos citados nesse e-mail, ou há mais pontos a serem debatido. Porque, se for restrita a esses pontos, podemos enviar-lhes uma resposta escrita.

Por favor, orientem-nos quanto aos pontos questionados para que possamos dar o devido encaminhamento.

Atenciosamente

Equipe GMESP

De: [REDACTED] <[\[REDACTED\]@sindusfarma.org.br](mailto:[REDACTED]@sindusfarma.org.br)>
Enviada em: quinta-feira, 19 de agosto de 2021 16:31
Para: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>
Cc: ABIFISA [REDACTED] <abifisa@abifisa.org.br>
Assunto: RES: Adequações dos fitoterápicos autorizados

Prezados , boa tarde

As entidades **ABIFISA e SINDUSFARMA**, reuniram-se novamente com seus associados para avaliar o arquivo encaminhado por esta Gerencia com os pontos já levantados como passíveis de mudança, em razão da proposta em discussão.

Aproveitamos para parabenizar a iniciativa do envio do material. Certamente uma grande contribuição para a correta compreensão pelo setor.

Entretanto, elencamos abaixo dúvidas e exemplos de situações que solicitamos que nos sejam esclarecidas para que possam mensurar e estimar de forma assertiva o impacto da mudança.

Caso 1:

1.1 Detalhes do produto:

- Espécie ativa: alcachofra;
- Atualmente registrado via IN 02/2014:
- Medicamento fitoterápico;
- Marcador: derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico;
- Seu IFAV é extrato seco obtido com solvente hidroetanólico;
- Espécie também é citada na EMA:
- “Traditional use”: Produto tradicional fitoterápico;
- O solvente dos IFAVs “extrato seco” é água;
- Existe monografia para a espécie na Farmacopeia Europeia:
- Droga e IFAV;
- Solvente citado na monografia do IFAV: água;
- Marcador: ácido clorogênico
- Assim, verifica-se que o produto não se encontra alinhado à monografia da espécie na EMA.

1.2 Questionamentos à GMESP:

No caso da alcachofra “ser removida da IN 02/14”/”texto da alcachofra na IN 02/14 ser alinhado ao texto da monografia da espécie na EMA”, evidencia-se que tanto o IFAV quanto o produto atual não cumpriram com todos os detalhes citados na monografia da EMA e da EP, como tipo de extrato, DER, solvente extrator, faixa de teor, posologia, etc. Diante disso, a empresa precisará re-desenvolver o IFAV e o produto tanto farmacotécnica quanto analiticamente para adequá-los à EMA e à Farmacopeia Europeia ou poderá continuar fabricando-os e analisando-os conforme é realizado atualmente?

Caso 2:

2.1 Detalhes do produto:

- Produto tradicional fitoterápico em associação (3 espécies ativas) com comprovação de segurança e eficácia através da tradicionalidade de uso da formulação (Art. 63 da RDC 26/2014);
- Os 3 IFAVs sempre foram fabricados praticando padronização em relação ao teor de seus respectivos marcadores;
- Dentre os 3 extratos, 2 possuem marcador analítico e 1 marcador ativo;
- Somente uma das três espécies possui monografia na EMA, sendo que a mesma não cita nenhum derivado vegetal: informa apenas “*Powered herbal substance*”;
- Não existem monografias na Farmacopeia Europeia para as espécies.

2.2 Questionamentos à GMESP:

Será aceito que a empresa classifique os 3 extratos como “Padronizados” (em função de sempre terem sido fabricados deste modo, respeitando assim a tradicionalidade de uso do produto) mesmo que 2 deles possuam marcador analítico? Ou a empresa deverá classificar 2 IFAVs como “Outros” e 1 como “Padronizado”? Ou ainda, classificar os 3 IFAVs como “Outros”?

No caso de classificar algum IFAV como “Outros” (e conseqüentemente não mais padroniza-lo em função do marcador), haveria algum impacto em relação à comprovação de segurança e eficácia atualmente comprovados por meio da tradicionalidade de uso, uma vez que a forma de produção deste IFAV sofrerá alterações (ausência de ajuste com excipientes ou concentração do volume para teor de marcadores)?

No caso de se ter de classificar 2 IFAVs como “Outros” e 1 como “Padronizado”: como deveria ser a descrição na rotulagem e folheto informativo?

Caso 3:

Em situações onde há escassez de informação na literatura (Ex: não há monografia na EMA ou em farmacopeias reconhecidas e que a busca por informações sobre a espécie, seus IFAVs e marcadores necessita ser realizada em bases de dados científicos, livros, etc.), a GMESP adotará alguma medida para padronizar os requisitos técnicos a serem aplicados para a classificação dos extratos e marcadores (ou até mesmo a seleção de marcadores) visando evitar que diferentes empresas atribuam diferentes classificações a um mesmo extrato e/ou marcador ou utilizem marcadores diferentes para uma mesma espécie? Questionamos esse ponto pois essa situação poderia resultar em confusão para o consumidor final em função do impacto na bula/folheto informativo e na rotulagem dos diferentes produtos possuidores de diferentes IFAVs de uma mesma espécie.

Além das dúvidas, também gostaríamos de expor alguns pontos de grande impacto e interesse, como:

1. Divulgação das mudanças na IN 04/14 e/ou RDC 26/2014 em relação à questões como “intercambialidade de extratos” e “extratos utilizados como excipientes”:

- A disponibilização dessas informações seria de enorme auxílio para o planejamento por parte das empresas, pois as mesmas nortearão e auxiliarão o desenho e planejamento das adequações e melhorias necessárias/possíveis de serem realizadas pelas empresas.

2. Atividades técnicas indiretamente ligadas às mudanças e seu impacto sobre o prazo para adequação:

Tem-se que o prazo necessário para a adequação por parte das empresas também será impactado pelas atividades indiretamente ligadas aos trabalhos necessários para as adequações dos IFAVs e produtos às mudanças como por exemplo aquelas solicitadas pela RDC 318/2019 (Ex: desenvolvimento e validação de métodos analíticos para doseamento de conservantes, realização de estudos de estabilidade “em uso” e “holding time”), uma vez que algumas das mudanças necessitarão do envio de novos estudos de estabilidade; assim como à RDC 166/2017, pois em alguns casos será necessário revalidar ou até mesmo redesenvolver e validar métodos analíticos utilizados para doseamento e avaliação do perfil cromatográfico.

3. Tamanho do impacto nas diferentes empresas:

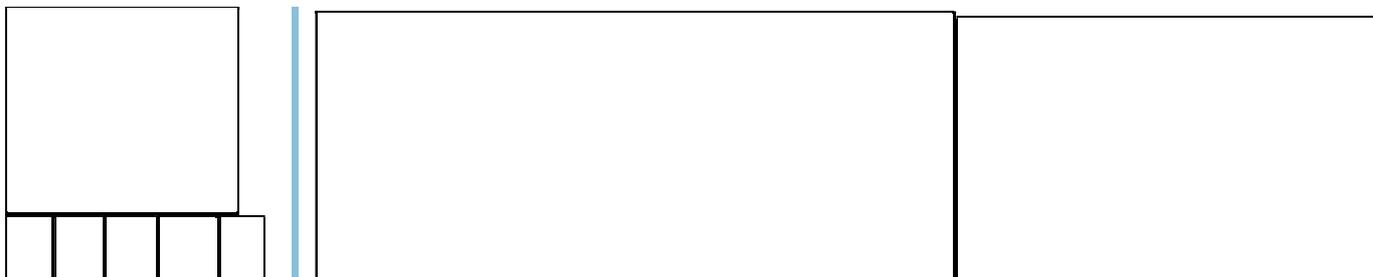
Gostaríamos de frisar que o impacto das mudanças não será o mesmo para todas as empresas, uma vez que aquelas que possuem grande parte de seu portfólio focado em fitoterápicos necessitarão redesenvolver um grande número de produtos.

Diante de todo o exposto gostaríamos de solicitar um agendamento para estes esclarecimentos e que, o prazo estabelecido para envio pelas empresas das informações que foram solicitadas

para planejamento dos prazos necessários para as mudanças e elaboração do AIR, seja estendido até 19/09/21.

Esperamos contar com a compreensão e nos colocamos à disposição.

Atenciosamente,



Esta mensagem, incluindo seus anexos, pode conter informações legais privilegiadas e/ou confidenciais, não podendo ser retransmitida, arquivada, ou recebido esta mensagem por engano, por favor informe o remetente respondendo imediatamente a este e-mail, e em seguida apague-a do seu computador. *All information in this e-mail and attachments can have confidential and privileged. If you are not the intended addressee, please notify us immediately on your computer. You should not forward, file, copy nor disclose this e-mail to any other person without prior authorization.*

De: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>
Enviada em: sexta-feira, 6 de agosto de 2021 21:13
Para: Gerencia de Medicamentos Especifico - GMESP <gmesp@anvisa.gov.br>; Emanuelle



Assunto: Adequações dos fitoterápicos autorizados

Prezados(as), saudações, esperamos que todos estejam bem.

Esperávamos que nossa segunda reunião conjunta com todas as associações fosse para discutir os casos práticos de mudança dos produtos atualmente autorizados de acordo com os novos conceitos padronizados na Farmacopeia Brasileira 6, porém, como o foco da reunião acabou mudando, de acordo com as informações que nos foram apresentadas, isso não foi possível. Assim, de modo a ficar mais claro como pensamos que poderiam ser feitas as mudanças nos produtos autorizados, encaminhamos proposta elaborada pela equipe técnica com os pontos já levantados como passíveis de mudanças.

Esclarecemos que esses pontos ainda estão em discussão e permanecerão em discussão durante o período de consulta pública, onde todos poderão contribuir.

Esclarecemos também que enviamos juntamente, no power point anexo, o modelo de informação que solicitamos que nos forneçam para que possamos prever os prazos necessários para as mudanças propostas e para auxiliar na elaboração da AIR. Iremos disponibilizar em breve um formulário para preenchimento dessas informações pelas respectivas empresas, fabricantes de IFAV e de Fitoterápicos.

Solicitamos que divulguem essas informações com todos os vossos associados.

Agradecemos a todos os trabalhos em conjunto já realizados e nos colocamos à disposição para continuar com a discussão necessária.

Atenciosamente
Equipe GMESP

Propostas de alterações para os Fitoterápicos autorizados

Comentários Abifisa em azul
Comentários GMESP em verde

Com a adequação dos Fitoterápicos aos conceitos padronizadas na Farmacopeia Brasileira, há alterações que serão necessárias nos produtos autorizados, e outras alterações opcionais, as quais pretende-se permitir serem feitas concomitantemente, se for do interesse da detentora do registro.

Comentário Abifisa: percebemos que uma dúvida importante das empresas é sobre quais documentos técnico-científico serão necessários para a definição da classificação de um extrato.

Conforme colocamos nas reuniões ocorridas com as Associações durante este ano, a proposta a ser inicialmente apresentada é seguir o padronizado pela Comunidade Europeia para classificação dos IFAV. Assim, para os IFAV que ainda não possuam a classificação padronizada por meio da Farmacopeia Europeia, ou outras farmacopeias que sigam esta padronização, a padronização deverá ser proposta pela empresa detentora do medicamento, sendo necessários estudos clínicos comparando a substância selecionada para o controle de qualidade e o extrato. Esses estudos poderão ser complementados por estudos não clínicos, conforme já discutido em nossas reuniões anteriores e webinars.

Esclarecemos que a proposta inicial de seguir o padronizado pela EMA poderá ser discutida durante o período de consulta pública, onde as Associações poderão voltar a discutir proposta anteriormente apresentada. Para este momento inicial, foi feita a discussão com a equipe técnica da GMESP, e preferiu-se que seja seguida a orientação dada pela EMA para que não houvesse muita diferença na aplicação do conceito.

Haverá para isso um prazo para adequação, o qual ainda se encontra em discussão, para que as mudanças necessárias ou opcionais sejam realizadas e os dados apresentados à Anvisa.

Pretendemos com esse documento esclarecer que informações precisariam ser apresentadas nas mudanças necessárias e opcionais. Esclarecemos que o documento foi elaborado com as informações discutidas até o momento, com base nos documentos que são solicitados para o pós-registro de Fitoterápicos, considerando as informações que são necessárias para caracterização da mudança, ou manutenção da segurança e eficácia do Fitoterápico. Todas essas informações estão ainda em discussão e poderão ser debatidas e reavaliadas por meio da consulta pública que será realizada.

Alterações necessárias

1 - Para os produtos que tiverem seus IFAV classificados como “quantificados” → deve-se excluir excipientes utilizados exclusivamente para diluição do marcador, tanto na etapa de fabricação do IFAV como na da fabricação do Fitoterápico, quando esses excipientes forem utilizados.

2 - Para os produtos que tiverem seus IFAV classificados como “outros” → deve-se excluir a etapa de mistura de diferentes lotes de IFAV na fabricação do Fitoterápico, e excluir excipientes exclusivamente utilizados para diluição do marcador, tanto na etapa de fabricação do IFAV como na da fabricação do Fitoterápico, quando essas ações forem utilizadas na fabricação do Fitoterápico.

Comentário Abifisa: embora a previsão do assunto possa ser pertinente, não conseguimos visualizar situações em que seja necessária a exclusão de um excipiente utilizado para fins de diluição de marcador, a menos que o IFAV passe a ser produzido apenas com o extrato nativo. Entendemos que, usualmente, este ajuste é realizado utilizando excipientes já presentes no IFAV ou no produto acabado.

Entendemos que há um caso não previsto: quando um IFAV descreve um intervalo de excipientes, o qual é utilizado tanto para fins farmacotécnicos quanto para fins de ajustes de marcador. Neste caso, a quantidade de excipientes deverá ser fixa, gerando uma alteração de menor impacto. Para tanto, propusemos o item X.

Entendemos que estamos descrevendo de modos diferentes a mesma alteração. Sabemos que o excipiente utilizado para diluição do IFAV também pode ser o mesmo utilizado para obtenção das características farmacotécnicas necessárias. Neste caso, o que estamos prevendo é que seja excluída somente essa quantidade que é utilizada para diluição do marcador e foi isso que tentamos descrever na alteração proposta. Assim, estamos falando da mesma alteração, não sendo necessária adição de mais um código de assunto. A equipe técnica da GMESP discutiu e julgou como necessários para esta alteração os documentos que divulgamos para o item B descrito abaixo. Caso haja alguma das informações solicitadas que seja avaliada e entendida como não necessária, o documento divulgado deixa claro que poderá ser justificada a não apresentação.

Deste modo, as informações propostas a serem apresentadas a Anvisa, no caso das mudanças necessárias, ficariam divididas em:

- A) Adequação do IFAV e do Fitoterápico – Produto adequado
- B) Adequação do IFAV – Exclusão de excipiente
- X) Adequação do IFAV – Fixação da quantidade de excipiente
- C) Adequação do Fitoterápico - Exclusão de excipiente e exclusão da etapa de mistura

A) Adequação do IFAV e do Fitoterápico – Produto adequado

A primeira proposta abarcaria os casos em que não fossem necessárias as alterações descritas nos itens 1 e 2 acima, no IFAV e no Fitoterápico.

Documentos:

- Racional técnico da mudança – justificando que nenhuma das mudanças 1 ou 2 descritas acima foi necessária no produto e porque.
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens.

Há casos em que se espera que as correções serão necessárias só no IFAV, ou só no Fitoterápico, assim, deverão ser criadas essas duas possibilidades. Caso haja mudanças nas duas etapas, os dois protocolos precisariam ser realizados, excluindo-se documentos repetidos.

B) Adequação do IFAV - Exclusão de excipiente

Nesta proposta estariam os documentos a serem apresentados quando ocorrer a exclusão de excipiente do IFAV utilizado apenas para diluição do marcador.

Documentos:

- Racional técnico da mudança;

- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;
- Relatório de produção do IFAV ^{*1*2};
- Laudo de Controle de Qualidade (CQ) do IFAV para 1 lote;
- Laudo de CQ do Fitoterápico para 1 lote;
- Especificação de CQ do IFAV (aprovada e proposta), caso alterada;
- Especificação de CQ do Fitoterápico (aprovada e proposta), caso alterada;
- Protocolo de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC nº 318/2019 e Guia nº 28/2019;
- Validação dos métodos para o IFAV e/ou Fitoterápico, caso alterados;
- Relatório de controle de qualidade do IFAV, conforme RDC nº 26/2014, ou suas atualizações ^{*3}.

Comentário Abifisa: Quando citado especificação e laudo do IFAV, entende-se que é necessário apresentar o documento tanto do fabricante do IFAV quanto do fitoterápico? Seria interessante deixar explícito.

Sim, são necessários os documentos do fabricante do IFAV e do Fitoterápico.

Proposta de inclusão (Observação: para esta petição, foram listados todos os documentos descritos no item B, tendo sido tachados aqueles que entendemos não ser necessários neste caso).

X) Adequação do IFAV - Fixação da quantidade de excipiente

Nesta proposta estariam os documentos a serem apresentados quando ocorrer a fixação da quantidade de um excipiente no IFAV, antes prevista como um intervalo para ajuste do marcador.

Documentos:

- Racional técnico da mudança;
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;
- Relatório de produção do IFAV ^{*1*2};
- Laudo de Controle de Qualidade (CQ) do IFAV para 1 lote;
- ~~Laudo de CQ do Fitoterápico para 1 lote;~~
- Especificação de CQ do IFAV (aprovada e proposta), caso alterada;
- Especificação de CQ do Fitoterápico (aprovada e proposta), caso alterada;
- ~~Protocolo de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC nº 318/2019 e Guia nº 28/2019;~~
- ~~Validação dos métodos para o IFAV e/ou Fitoterápico, caso alterados;~~
- ~~Relatório de controle de qualidade do IFAV, conforme RDC nº 26/2014, ou suas atualizações ^{*3}.~~

C) Adequação do Fitoterápico - Exclusão de excipiente e exclusão da etapa de mistura de lotes de IFAV

Nesta proposta estariam os documentos a serem apresentados quando ocorrer a exclusão da etapa de mistura de lotes de IFAV ou do excipiente utilizado exclusivamente para diluição do marcador em Fitoterápicos.

Comentário Abifisa: Como esta alteração é de menor impacto, entendemos não ser necessária a apresentação do Laudo, uma vez que a especificação já mostraria a mudança proposta. Entendemos também que a mistura de lotes não traz um impacto na especificação do IFAV e, por isso, não seria necessária a apresentação do relatório de estabilidade. Por este motivo, propusemos a inclusão do texto em azul.

Que bom que entendem que essa seria uma mudança de menor impacto, considerando que é a mais provável de acontecer em todos os IFAV que serão reclassificados como outros.

Entendemos que o ideal é que seja feita uma avaliação individual do produto, a qual deverá ser feita por cada empresa, e por isso estamos solicitando que a façam para que possam verificar que pontos podem sofrer alterações com as mudanças necessárias. Havendo mudanças nas informações previamente apresentadas, entendemos que seria aplicável novo laudo do IFAV. O relatório de um lote de estudo de estabilidade foi pensando considerando as duas mudanças previstas, tanto para o IFAV como para o Fitoterápico. Caso não haja exclusão de excipientes, entendemos que a empresa poderá propor a não realização da estabilidade. Conforme já divulgado no documento: *“Nos três casos de mudanças necessárias, qualquer informação solicitada, mas não impactada pela mudança, poderá ser tecnicamente justificada a não apresentação. Do mesmo modo, se outra informação não descrita acima for impactada pela mudança, tais como parâmetros do produto acabado, essa informação deve ser discutida no relatório técnico da mudança.”*

Proposta de alteração (em azul):

Documentos:

- Racional técnico da mudança;
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;
- Relatório de produção do Fitoterápico, incluindo quadros comparativos A e D;
- ~~Laudo de CQ do IFAV para 1 lote;~~
- Laudo de CQ do Fitoterápico para 1 lote;
- Especificação de CQ do IFAV (aprovada e proposta), caso alterada;
- Especificação de CQ do Fitoterápico (aprovada e proposta), caso alterada;
- Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC nº 318/2019 e Guia nº 28/2019, caso haja exclusão de excipiente;
- Validação dos métodos para o IFAV e/ou Fitoterápico, caso alterados;
- Relatório de controle de qualidade do IFAV, conforme RDC nº 26/2014, ou suas atualizações^{*3}.

Nos três casos de mudanças necessárias, qualquer informação solicitada, mas não impactada pela mudança, poderá ser tecnicamente justificada a não apresentação. Do mesmo modo, se outra informação não descrita acima for impactada pela mudança, tais como parâmetros do produto acabado, essa informação deve ser discutida no relatório técnico da mudança.

*1 - Devem ser destacadas as alterações existentes em exclusão de excipientes e possíveis impactos na análise quantitativa de marcadores/substâncias responsáveis pela atividade terapêutica nas etapas chave do processo.

*2 – O relatório de produção do IFAV deve conter informações referentes ao método de extração, aos solventes utilizados no processo de obtenção e, no caso de mistura de solventes, a proporção utilizada, e informações qualitativas e quantitativas sobre os excipientes adicionados à ao IFAV.

*3 – Precisaria ser apresentado apenas se ocorrer mudança em algum parâmetro. Pelo que avaliamos inicialmente, as informações que poderiam ser modificadas, não abarcadas nos demais documentos solicitados, seriam as descritas no Art. 15 Incisos V. Caso haja alteração em outro parâmetro fora dos descritos acima, a alteração deve ser detalhada no relatório técnico da mudança.

Proposta de inclusão:

Um racional técnico (análise de riscos) deverá ser apresentado nos casos em que não seja necessária a realização de validação completa em função de determinados parâmetros, os quais não sofrem impactos com a mudança.

As duas situações descritas acima já estão previstas, tanto o racional técnico, como a justificativa para o caso em que determinado parâmetro não seja modificado com a mudança ocorrida no produto, mas iremos avaliar a necessidade de deixar isso ainda mais claro no texto da norma a ser publicado.

Além das mudanças necessárias descritas acima, há a proposta que sejam permitidas alterações de forma adicional e opcional. Caso a detentora do registro queira, poderia alterar, facilitando o seu controle de qualidade. Neste caso, informações adicionais às anteriormente descritas devem ser apresentadas (excluindo-se as repetidas), de acordo com a mudança proposta e detalhada em seguida:

- D) Ampliar a faixa de variação de adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para aqueles obtidos a partir de IFAV classificados como “padronizados”;
- E) Alterar o marcador utilizando o mesmo IFAV já aprovado para o Fitoterápico;
- F) Alteração do IFAV utilizado na fabricação do Fitoterápico para IFAV equivalente. Essa mudança pode incluir alteração de fabricante de IFAV.

D) Ampliar a faixa de variação de adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para aqueles obtidos a partir de IFAV classificados como “padronizados”

Nesta proposta, caso um produto atualmente autorizado tenha seu IFAV enquadrado como “padronizado”, poderia, opcionalmente, ampliar a faixa de especificação da adição de IFAV na fabricação do Fitoterápico, para tanto, seria necessário:

Comentário Abifisa: embora a previsão do assunto possa ser pertinente, não conseguimos visualizar situações em que isso possa ser aplicável. Considerando os documentos solicitados e entendendo que o comportamento do produto durante a estabilidade já foi avaliado (em termos de queda), sugerimos alterar o “relatório” por “protocolo” referente ao primeiro lote produzido após a mudança.

Entendemos que, neste caso, nós tínhamos um produto, por exemplo, que tinha como especificação 100 mg do extrato Y padronizado em 3% do marcador X. Opcionalmente, este produto poderá passar a ter a especificação de 50 a 150 mg do extrato Y padronizado em 3% do marcador X. Em sendo assim, esta não é uma alteração de menor impacto, já que o produto poderá ser fabricado com 50 mg do extrato em um lote e com 150 mg do extrato em outro, considerando o pior caso. Assim, caso a empresa pretenda, opcionalmente, incorporar essa alteração prevista na legislação Europeia, precisaria avaliar melhor o impacto no produto hoje autorizado. Neste caso, entendemos como necessário, minimamente, relatório de 1 lote de estudo de estabilidade, conforme inicialmente proposto.

Proposta de alteração (em azul):

Documentos:

- Racional técnico da mudança;
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;
- Relatório de produção do Fitoterápico, incluindo os quadros comparativos "A" e "D";
- Laudo de CQ do IFAV e do Fitoterápico, obtido para 1 lote;

- ~~Protocolo relatório~~ de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC nº 318/2019 e Guia nº 28/2019, referente ao primeiro lote de produção após a mudança;
- Especificação de CQ do Fitoterápico (aprovada e proposta), caso alterada.

E) Alterar o marcador utilizando o mesmo IFAV já aprovado para o Fitoterápico

Essa proposta seria para permitir a alteração de um marcador já aprovado por outro, mas, nesse caso, deve-se demonstrar a equivalência entre o aprovado e o proposto.

Comentário Abifisa: A equivalência deve ser demonstrada em relação aos parâmetros de obtenção e especificações exceto marcador?

Sim.

Documentos:

- Racional técnico da mudança^{*4};
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens;
- Descrição da especificação e método analítico já aprovado e do novo proposto para o IFAV e para o Fitoterápico, com cópia da referência utilizada;
- Laudo analítico de CQ do IFAV e do Fitoterápico para 1 lote;
- Validação dos métodos para o IFAV e/ou Fitoterápico, caso alterados;
- Relatório de produção do IFAV, caso alterado^{*1*2};
Entendemos como correta essa alteração proposta no item acima e pretendemos alterá-la na proposta de norma que vier a ser publicada.
- Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 lote do Fitoterápico, conforme previsto na RDC nº 318/2019 e Guia nº 28/2019;
- Relatório de controle de qualidade do IFAV, conforme RDC nº 26/2014, ou suas atualizações^{*5}.

F) Alteração do IFAV utilizado na fabricação do Fitoterápico para IFAV equivalente. Essa mudança pode incluir alteração de fabricante de IFAV

Documentos:

- Racional técnico da mudança.
- Novos modelos de bula/folhetos informativos e rotulagens.
- Mesmas informações previstas para a mudança E anteriormente descrita^{*6}.
- Mais a demonstração da equivalência do IFAV autorizado com o proposto.

Comentário Abifisa: A equivalência de extrato pode ser feita mediante comparação dos parâmetros avaliados na especificação do IFAV aprovado frente ao proposto?

Nos parâmetros de obtenção e especificação do extrato, conforme orientação que será encaminhada às Associações de acordo com a solicitação que nos enviaram.

Nos três casos de mudanças opcionais, qualquer informação solicitada, mas não impactada pela mudança, poderá ser tecnicamente justificada a não apresentação. Do mesmo modo, se outra informação não descrita acima for impactada pela mudança, essa informação deve ser discutida no relatório técnico da mudança.

*4 No racional técnico da mudança, deve-se detalhar como foi feita a correlação das concentrações entre o marcador aprovado e o proposto. Deve ser demonstrado, em diferentes lotes, que as quantidades propostas são equivalentes e não alteram a comprovação de segurança e eficácia/efetividade do Fitoterápico.

*5 Como não haveria alteração do IFAV já aprovado, não precisam ser apresentadas as informações presentes nos Art. 13, incisos: I – VIII e Art. 15 incisos III – IV da RDC nº 26/2014.

*6 Neste caso, como se trata de IFAV diferente, não se pode dispensar as informações que foram dispensadas na mudança E anteriormente descrita (que seria a não apresentação das informações presentes nos Art. 13, incisos: I – VIII e Art. 15 incisos III - IV.) da RDC nº 26/2014, devendo ser apresentado o relatório de controle de qualidade completo do IFAV, conforme RDC nº 26/2014.

Todos os detalhes possivelmente impactantes para qualidade, segurança e eficácia do Fitoterápico devem ser discutidos no racional técnico da mudança, informando que pontos foram alterados em relação à fabricação e ao controle anteriormente aprovado para o IFAV e para o Fitoterápico. Devem ser destacadas as alterações existentes e possíveis impactos na análise quantitativa de marcadores/substâncias responsáveis pela atividade terapêutica nas etapas chave do processo.

Solicitamos que nos informem caso haja qualquer outra alteração não descrita neste documento e que entendam que esteja relacionada à adequação prevista para os IFAV conforme conceitos publicados na Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

GMESP, 06/08/21



Ilmo. Joao Paulo Silverio Perfeito
Gerente da Gerência de Medicamentos Específico - GMESP
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Assunto: Documento Analítico e Propositivo do segmento produtor de Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais e Medicamentos Fitoterápicos com vistas à discussão de novo marco regulatório pretendido sobre registro de Medicamentos Fitoterápicos e Registro/Notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos

Prezado Senhor,

As entidades signatárias do presente ofício encaminham em 20.09.2021 Documento Analítico e Propositivo do segmento produtor de Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais e Medicamentos Fitoterápicos, que tem o objetivo de contribuir para a discussão de novo marco regulatório pretendido pela Gerência de Medicamentos Específico.

1. INTRODUÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO

Os produtos de origem vegetal são parte inalienável do conhecimento acumulado sobre a medicina e a farmácia ao longo do tempo. Com o desenvolvimento da ciência e a apropriação sobre as tecnologias, as potencialidades de uso de tais produtos foram ampliadas vertiginosamente e atingiu perspectivas impensáveis há 50 anos.

Na atualidade, é inegável o relevante papel que os medicamentos fitoterápicos desempenham na ampliação da oferta de alternativas terapêuticas efetivas para o cuidado com a saúde. Isso faz com que uma extensa cadeia de pesquisa, desenvolvimento e produção de insumos vegetais prospere. Esses insumos estão cada vez mais presentes na composição de medicamentos, cosméticos, alimentos e outros tipos de produtos, gerando mais produtos e mais oportunidades.

Esse contexto faz com que a relevância das medidas de natureza regulatória se acentue e, por isso, exige atenção das autoridades para o estabelecimento de requisitos que estejam em consonância com a extensão da cadeia produtiva, mas que também acolham os anseios e necessidades relacionadas com a saúde individual e coletiva. Tal perspectiva permeia não apenas as expectativas de setores econômicos, mas também o pensamento acadêmico, conforme as observações da Profa. Lia Hasenclever¹:

“O maior desafio, pelo lado da oferta, é a construção de um marco regulatório que seja capaz de harmonizar os interesses de uma extensa cadeia produtiva, desde o cultivo das plantas, o manejo sustentável, a pesquisa e o desenvolvimento (P&D), a produção, a distribuição e o uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Pelo lado da demanda, os maiores desafios são: a definição de elementos suficientes de caracterização dos produtos (formas de apresentação, dosagem, etc...) publicados na Relação Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos; e a compra do SUS destes medicamentos.”

Embora em passos mais lentos e mais tímidos do que o esperado e necessário, pode-se considerar que o Brasil tem caminhado em direção adequada quando busca conjugar políticas públicas e regulatórias que geram avanços tanto pelo lado da oferta quanto da demanda. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, publicada

¹ Hasenclever L. *Diagnóstico dos desafios e oportunidades no mercado de Plantas Medicinais e Fitoterápicos brasileiro* [relatório de pesquisa]. Brasília, Rio de Janeiro: CGEE, UFRJ; 2009.

por meio do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, se caracteriza como elemento orientador para as medidas relacionadas com a regulação do ambiente produtivo e com a garantia de acesso das pessoas aos produtos de interesse em saúde.

Com a criação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos², instituído pela Portaria Interministerial nº 2960, de 9 de dezembro de 2008, as políticas públicas expressaram outros elementos de transversalidade, como por exemplo o uso estratégico e racional da biodiversidade, bem como o aproveitamento do conhecimento tradicional e científico acumulado ao longo do tempo. Essas medidas serviram de base para que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária fixasse o marco regulatório destinado ao controle sanitário de tais produtos.

Essas observações preliminares são relevantes e visam permitir uma melhor compreensão sobre as informações, posicionamentos e ponderações feitas no presente documento.

2. DIMENSÃO E PERSPECTIVAS DO MERCADO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

Os dados de mercado, que são de amplo conhecimento da Anvisa, ilustram bem a relevância desses produtos, principalmente se considerados os insumos farmacêuticos vegetais envolvidos e os outros produtos que os contêm, além dos medicamentos. Em 2016 esse mercado era de R\$ 3,1 bilhões e crescia cerca de 14,5% ao ano, embora os dados apontassem para uma perda de relevância em relação ao mercado farmacêutico total.

A participação dos fitoterápicos chegou a 4,1% em 2013, e já vinha perdendo relevância, atingindo 3,1% do mercado farmacêutico em 2016. Desde então, foi observada uma retração no volume de faturamento desse mercado, cujos volumes comercializados atingiram R\$ 2,08 bilhões em 2019 e R\$ 2,23 bilhões em 2020. Além

² Brasil. Ministério da Saúde (MS). Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília: Série B. Textos Básicos de Saúde. 2006. [acessado 2021 set 14]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf
» http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf

disso, pode-se dizer que a participação das compras públicas nesse mercado também diminuiu.

O cenário econômico adverso, no entanto, não paralisou o setor e muitas empresas produtoras de IFAV, medicamentos fitoterápicos e outros produtos contam com projetos que visam capturar as oportunidades geradas com as movimentações do mercado. Tanto a ABIFINA quanto a Abiquifi observam um esforço consistente por parte das empresas para que mais produtos originários da biodiversidade brasileira sejam levados ao mercado. Trata-se de um dado relevante, pois os projetos nas suas diferentes fases de desenvolvimento são direta e imediatamente impactados por alterações regulatórias.

2.1. AMBIENTE REGULATÓRIO E SEUS IMPACTOS

Estudo acadêmico publicado em 2017³ apontou que, em 2015, existiam cerca de 210 produtos inseridos na lista de registros de plantas medicinais e de fitoterápicos da Anvisa, contemplados nos portfólios de 42 empresas. Esse número de produtos registrado seria 72% menor do que em 2009, quando havia 166 empresas autorizadas a atuarem no Brasil.

O mesmo estudo mostrou que o aspecto regulatório é apontado como um dos fatores que impactam de forma decisiva no desenvolvimento do mercado, indicando o desejo de um ambiente mais estável em relação aos marcos regulatórios no campo sanitário (Anvisa) e de controle sobre o uso da biodiversidade (CGEN).

Para efeito deste documento, considera-se relevante o fato de que uma parcela significativa das empresas avaliou que a publicação da RDC nº 26/2014 gerou uma expectativa positiva para as atividades relacionadas com a pesquisa, o desenvolvimento e o lançamento de medicamentos fitoterápicos no mercado.

No mesmo sentido, as empresas que foram objeto do estudo se posicionaram acerca da Lei nº 13.213, aprovada em maio de 2015, que tratava do acesso e uso da

³ Lia Hasenclever L., Paranhos J., Costa CR., Cunha G., Vieira D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. *Ciência & Saúde Coletiva* 2017; 22(8): 2559-2569. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.29422016>

biodiversidade e conhecimentos tradicionais associados e que foi regulamentada pelo Decreto nº 8.772, publicado em maio de 2016.

Porém, de maneira geral, a preocupação com a qualidade da regulação aplicada ao setor é visível e está presente desde a época da realização do estudo, conforme constatado no texto da publicação, sem que tenha sofrido grandes alterações até o momento.

Para as empresas entrevistadas, as políticas públicas para o segmento dos fitoterápicos se apresentam inadequadas, pois ainda são incapazes de corrigir os problemas regulatórios do setor. Como citado por uma das empresas, os problemas são estruturais e sua solução exigiria ação integrada de empresas, universidades, órgãos de fomento e órgãos regulatórios. Sendo necessária uma estratégia de governo, ágil, flexível e de longo alcance. Entretanto, sem perspectiva de algo do gênero acontecer no Brasil³.

2.2. NORMAS SANITÁRIAS, FORMULÁRIO FITOTERÁPICO E A FARMACOPEIA BRASILEIRA

Como é do conhecimento de todos, a história da regulamentação sanitária aplicada aos fitoterápicos no Brasil é recente. Apenas em meados da década de 1990 foram estabelecidos requisitos específicos para essa categoria de produtos, embora os efeitos do primeiro ato normativo tenham sido praticamente inexistentes.

Foi após a criação da Anvisa e a publicação da RDC nº 17 de 2000, com a qual se adotou o termo “medicamento fitoterápico” em substituição ao “produto fitoterápico”, que houve alguma mudança relevante no cenário. Além de fixar os requisitos para a entrada e permanência no mercado dos Medicamentos Fitoterápicos Novos e dos Medicamentos Fitoterápicos Similares, a norma reconheceu uma via própria para os Medicamentos Fitoterápicos Tradicionais baseada na tradição popular e no conhecimento etnofarmacológico.

Com o argumento de aprimoramento do marco regulatório, já em 2004 foi publicada a RDC nº 48, em substituição à RDC nº 17/2000. As condições definidas pela norma dificultaram a preservação dos portfólios das empresas e o lançamento ou manutenção dos seus produtos no mercado. Como resultado, o que se observou foi a interdição de fábricas, a cassação de registros sanitários de produtos com longa história

no mercado e, ainda, o massivo indeferimento das renovações de registros. Outro aspecto relevante foi a dificuldade para o atendimento aos requisitos de comprovação de eficácia e segurança para os medicamentos fitoterápicos novos, principalmente aqueles que pretendiam utilizar plantas nativas do Brasil.

Em 2010 foi publicada a RDC nº 10 que estabeleceu a Notificação de Drogas Vegetais e a RDC nº 14 que revogou a RDC nº 48/2004. As expectativas de desenvolvimento acelerado do mercado, com base na possibilidade de utilização da via regulatória simplificada pela notificação, foram frustradas em decorrência das dificuldades para o cumprimento dos requisitos exigidos em relação às BPF. Naquele mesmo ano, foi publicada a 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira, complementada pelo Formulário de Fitoterápicos, publicado em 2011.

Em 2013 foi publicada a RDC nº 13 que trata das Boas Práticas de Fabricação dos Produtos Fitoterápicos Tradicionais. Depois, já sob a vigência do Art. 22 do Decreto nº 8.077/2013, que dispensou de registro sanitário as plantas medicinais sob a forma de drogas vegetais, foi publicada a RDC nº 26/2014, que revogou as normas publicadas em 2010.

Com esta outra evolução do marco regulatório, pôde-se observar um alinhamento ao modelo regulatório adotado pelas monografias da *European Medicines Agency* (EMA), uma vez que foram definidos requisitos para o registro dos medicamentos fitoterápicos (MF) e para o registro e notificação dos produtos tradicionais fitoterápicos (PTF). A RDC nº 26/2014 foi acompanhada da IN nº 02/2014 que publicou a “Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado” e a “Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado”.

Cabe destacar que, paralelamente, desde 2007, as plantas medicinais estão incluídas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) definido para o SUS. Na versão mais atualizada da RENAME há 12 plantas medicinais listadas.

Como se observa, as empresas que estão inseridas na cadeia produtiva desse mercado têm sido impactadas com alterações frequentes dos marcos regulatórios sanitários. Apesar da baixa previsibilidade do ambiente regulatório e econômico, são inegáveis os esforços empreendidos pelas empresas para alcançar os padrões definidos,

superar as crises econômicas e, mais recentemente, enfrentar as consequências da pandemia de Covid-19.

Tornou-se evidente ao longo do tempo que a mera fixação de um marco regulatório mais maduro ou convergente com as experiências internacionais não é suficientemente eficaz para mobilizar investimentos para a pesquisa, desenvolvimento, lançamento de novos produtos e, nem mesmo, para o melhor aproveitamento da biodiversidade brasileira.

O adequado funcionamento do mercado depende, também, da disposição do setor produtivo em se manter encorajado a realizar investimentos que preservem e ampliem as oportunidades, o que está diretamente relacionado com a qualidade das intervenções regulatórias empreendidas no campo sanitário e de outras políticas públicas. É fundamental ter essas reflexões em mente quando se propõe mais uma alteração regulatória que irá impactar principalmente lado da oferta operado pelas empresas.

3. AS PREOCUPAÇÕES DO SETOR PRODUTIVO FARMOQUÍMICO E FARMACÊUTICO

As alterações a serem adotadas nas normativas regulatórias para registro e notificação de fitoterápicos, com atualização do respectivo Guia de Fitoterápicos e tendo como escopo a revisão da RDC nº 26/2014, certamente trazem impactos importantes tanto para as empresas produtoras de Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) como para as indústrias farmacêuticas produtoras de medicamentos fitoterápicos.

Tais alterações, mesmo compreendidas como parte do processo de incorporação de novos conhecimentos científicos e da busca de convergência regulatória no campo internacional, não podem ser analisadas sem as considerações relativas aos seus impactos no cenário produtivo nacional.

Portanto, mitigar as iniciativas de revisão dos marcos regulatórios com aquelas preocupações referentes à viabilidade de sua assimilação pelos distintos segmentos da cadeia produtiva específica e à manutenção de equilíbrios que possibilitem a atividade econômica do setor e seu desenvolvimento sustentável, é tarefa que se impõe aos atores envolvidos, especialmente à autoridade regulatória nacional e que entendemos

ser o papel que a mesma tem desempenhado na busca de informações sobre impactos no setor regulado.

A busca de tais equilíbrios exige a consideração sobre as características desse segmento produtivo no Brasil, o qual representa um conjunto importante de iniciativas de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I), contribui de forma importante para a geração de emprego e renda, constitui um mercado com relevância econômica e configura-se como segmento estratégico para a utilização sustentável da biodiversidade inerente aos distintos biomas brasileiros e para o desenvolvimento socioeconômico das comunidades tradicionais, com preservação dos conhecimentos originários e seus legados.

Embora com dados distintos daqueles apresentados por Hasenclever (2017)⁴ estudo realizado por Carvalho e colaboradores (2018)⁵, em análise realizada das informações constantes no banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), identificou que o já reduzido número de medicamentos fitoterápicos licenciados no Brasil vem sofrendo diminuição importante nos últimos anos. Segundo os autores, em 2008 foram encontrados 512 medicamentos fitoterápicos licenciados (432 isolados e 80 em combinação), sendo que em 2011 o número decresceu para 382 (357 isolados e 25 em combinação), chegando ao número de 359 em 2016 (332 isolados e 27 em combinação). Os dados indicaram uma redução de aproximadamente 30% no período de oito anos.

Além de importantes, estes dados assumem maior relevância se considerados no contexto das políticas públicas nacionais, especialmente daquelas relacionadas ao estímulo ao desenvolvimento do segmento, uma vez que as reduções identificadas podem indicar decréscimo na competitividade setorial, baixo nível de investimentos em PD&I, dificuldades técnicas para o atendimento aos marcos regulatórios sanitários e/ou perda do interesse para o licenciamento destes produtos no país. Tais características exigem um olhar atento sobre as condicionantes que porventura interfiram na

⁴ Lia Hasenclever L., Paranhos J., Costa CR., Cunha G., Vieira D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. *Ciência & Saúde Coletiva* 2017; 22(8): 2559-2569.

⁵ Carvalho ACB, Lana TN, Perfeito JPS, Silveira D. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. *Journal of Ethnopharmacology* 2018; 212: 29–35.

manutenção e na evolução do segmento no Brasil, enquanto parte importante do chamado Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Sob o ponto de vista econômico, segundo dados já referidos no item “2” do presente documento, o faturamento do mercado de fitoterápicos atingiu a cifra de 2,23 bilhões de reais em 2020 e 2,08 bilhões no ano de 2019, sendo que em 2017 o segmento movimentou 3,1 bilhões de reais. Segundo dados da IQVIA Brasil, a participação percentual dos fitoterápicos no total do mercado farmacêutico brasileiro tem sido reduzida nos últimos anos, passando de 4,1% em 2013 para 3,0% em 2017. Em que pese ser uma redução de apenas 1,1% num período de quatro anos, os dados econômicos devem ser observados com cautela, especialmente na medida em que podem configurar uma tendência no comportamento do segmento.

Vale salientar que a análise dos dados de licenciamento de produtos e daqueles relativos à movimentação financeira do segmento assume característica essencial nos processos decisórios sobre ações que impactem o setor, incluindo aquelas de caráter regulatório-sanitário.

Nesse sentido, as alterações na RDC nº 26/2014, no Guia de Fitoterápicos e nas Instruções Normativas relacionadas exigem o destaque para algumas considerações pontuais, as quais podem contribuir para o estabelecimento de um marco regulatório atualizado científica e tecnicamente, assimilável pelos segmentos regulados, permeado pelos norteamentos estabelecidos pelas políticas públicas relativas ao setor e adequado ao contexto socioeconômico no qual será implementado.

Isto posto, sob o ponto de vista do segmento produtivo, as seguintes considerações merecem atenção:

a. Impactos das alterações normativas sobre os produtos em estágio de desenvolvimento

As mudanças no normativo para registro e notificação de fitoterápicos, relacionadas aos extratos impactarão indistintamente os medicamentos fitoterápicos e os produtos tradicionais fitoterápicos, especialmente na medida em que as alterações pretendidas têm como focos principais os aspectos relacionados à fabricação e ao

controle de qualidade, os quais devem ser considerados para ambas categorias de produtos.

Especialmente no que se refere à indústria de IFAV, cujos desenvolvimentos consideram a demanda oriunda da indústria farmacêutica, as alterações normativas impactarão de forma importante. Para este segmento, é essencial que o olhar regulatório considere os investimentos já em andamento nos processos de PD&I, uma vez que boa parte dos recursos financeiros, técnicos e operacionais nesse campo já foram aplicados e suportam, em sua maioria, projetos que se encontram nas fases de protótipo, de lote piloto e de produção industrial. Além destes projetos, os custos já realizados pelas empresas de IFAV também incluem os projetos em fase de prospecção.

Vale ressaltar que os investimentos realizados em PD&I não impactam apenas o portfólio de produtos das empresas de IFAV, mas atingem também os projetos das empresas farmacêuticas demandadoras de tais desenvolvimentos. A necessidade de redesenho e adequação de tais projetos resultará não apenas na perda dos recursos financeiros investidos, mas terá como consequências a eliminação da possibilidade de novos produtos e a redução da competitividade das empresas, com impactos econômicos negativos distribuídos em toda a cadeia produtiva do setor.

Sabendo que o custo dos IFAVs é responsável por aproximadamente 30% do preço final dos produtos acabados e considerando os dados estimados de faturamento do mercado atual de fitoterápicos, a perda dos projetos de PD&I em andamento poderá ser responsável por uma redução de cerca de 300 milhões de reais/ano. Tal impacto negativo será distribuído ao longo de toda a cadeia produtiva do segmento, com consequências socioeconômicas amplas e de difícil reversão em médio prazo.

No que tange à competitividade, as alterações normativas pretendidas podem resultar em assimetrias danosas às empresas nacionais do segmento, tanto produtoras de IFAV como farmacêuticas, uma vez que os projetos de desenvolvimento e geração de novos produtos poderão ser postergados ou interrompidos, o que não acontecerá com empresas estrangeiras ou suas licenciadas no Brasil e cujos portfólios já estejam adequados às normativas pretendidas, especialmente no que se refere às diretivas já adotadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e os conceitos assumidos pela Farmacopeia Brasileira em sua 6ª edição.

Portanto, nesse aspecto, é essencial que os projetos de PD&I em andamento, especialmente aqueles em fase de produção industrial, de lote piloto e de protótipo sejam objeto de consideração específica no novo normativo pretendido, particularmente no que tange à garantia de atendimento dos atuais marcos regulatórios vigentes e a partir dos quais as decisões de investimentos e de desenvolvimentos foram adotadas, bem como estabelecimento de prazos adequados para as adequações que porventura sejam necessárias.

b. Impactos da definição sobre a equivalência de extratos

Segundo a proposta apresentada pela GMESP/ANVISA, *“dois IFAV podem ser ditos equivalentes, ou essencialmente similares, quando um conjunto de parâmetros é seguido na sua produção e controle que levem a entender que os mesmos teriam composição química semelhante e, conseqüentemente, efeito terapêutico e segurança semelhante. Para isso, em uma situação ideal, é necessário que uma série de fatores seja seguida e que os dois IFAV a serem ditos equivalentes passem pelos testes de conformidade descritos nas Farmacopeias reconhecidas”*.

Todavia, a mesma proposta de parâmetros para a equivalência de extratos indica que:

- i. “O processo de produção do derivado deve ser o mesmo, tipo de trituração, grau de partição obtido, método de extração, temperatura e tempo, etapas posteriores de fracionamento ou purificação, concentração ou fermentação, se aplicada. Os líquidos extratores, sua concentração, etapas e tempos de extração tem que ser semelhantes. A RDEgenuína e a quantidade de extrato genuíno devem ser semelhantes.”
- ii. “Os adjuvantes farmacotécnicos utilizados no IFAV, como também os utilizados para diluição de extratos, *devem ser os mesmos nas mesmas concentrações*” (grifo nosso).

- iii. “Os controles em processo realizados *devem ter sido semelhantes* (grifo nosso) e devem ter *obtido dados semelhantes*” (grifo nosso).

Ao definir os critérios destacados nos itens “i”, “ii” e “iii” acima, o normativo regulatório pretendido inviabilizará, na prática, a possibilidade de um segundo fornecedor de IFAV. Tal impedimento ocorrerá forçosamente, uma vez que o grau de semelhança e reprodutibilidade sugerido reduz consideravelmente, ou mesmo anula, a possibilidade de que empresas distintas atinjam integralmente os mesmos parâmetros para a garantia da equivalência exigida.

O que se espera com o caminhar da proposta regulatória é que a mesma não gere barreira econômica, com impactos negativos no processo de competitividade entre as empresas, porquanto se estabelecendo uma nova e adicional assimetria no mercado. Tal assimetria impacta tanto as empresas farmacêuticas como aquelas produtoras de IFAV.

Como consequência previsível, na ocorrência de quaisquer problemas de fornecimento ou de alterações na produção do IFAV que exijam, por exemplo, readequações das especificações do medicamento licenciado pela autoridade sanitária nacional, as empresas farmacêuticas poderão ter interrompidas as suas produções e a disponibilização dos seus medicamentos fitoterápicos aos mercados consumidores. Tal consequência, agora de caráter nitidamente econômico, traz resultados bastante negativos para a manutenção da competitividade entre as empresas, particularmente nos chamados “mercados relevantes” do segmento.

Por outro lado, a assimetria referida para as empresas farmacêuticas ganha proporções de maior relevância no caso das empresas produtoras de IFAV, particularmente aquelas localizadas no Brasil. Se por um lado estas empresas já terão custos adicionais significativos para a adequação ao novo normativo pretendido, incluindo a possibilidade de perda dos investimentos já em andamento para o desenvolvimento de novos produtos (particularmente aqueles já em fase de lote piloto ou de produção industrial) e sofrerão a pressão temporal para as adequações porventura necessárias, a exigência de parâmetros demasiadamente estreitos para que se viabilize a equivalência de extratos findará por excluí-las tanto da possibilidade terem

portfolios disponíveis para atender às demandas da indústria farmacêutica como retornar ao mercado como segundas fornecedoras dos IFAV exigidos. Esta condição nitidamente assimétrica em relação às empresas cujos IFAV já são produzidos com base no atendimento dos normativos dos seus países de origem, que se assemelhem àqueles normativos pretendidos pela autoridade regulatória brasileira, resultará em perda adicional da capacidade competitiva das empresas brasileiras produtoras de IFAV. Tal perda certamente contribuirá para a redução paulatina da participação destas empresas no mercado nacional, com consequências negativas importantes para a manutenção dos distintos elos da cadeia produtiva de fitoterápicos no Brasil.

Vale destacar que parâmetros estreitos como aqueles identificados nos itens “i”, “ii” e “iii” referidos acima não encontram similaridade em boa parte dos marcos regulatórios de outros países, incluindo aquele definido pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o qual, salvo melhor juízo, não trata do tema com estas características.

c. Impactos dos parâmetros para classificação de marcadores:

No que se refere às definições, a norma regulatória vigente no Brasil (RDC 26/2014) aponta, na sua Seção II, Artigo 3º, inciso XVII, o que segue:

“XVII - marcador: substância ou classe de substâncias (ex.: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico. *O marcador pode ser do tipo **ativo**, quando relacionado com a atividade terapêutica do fitocomplexo, ou **analítico**, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo*” (grifos nossos).

Segundo a GMESP/ANVISA, o escopo para sustentação da exigência está contido no documento intitulado *“Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal*

medicinal products”, elaborado pelo *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)* da EMA, cuja última atualização é datada de 15 de julho de 2008⁶.

Em que pese a importância de estudos clínicos como uma das ferramentas para a comprovação da eficácia terapêutica de medicamentos, a determinação de marcadores ativos requer a observância e a incorporação de outras ferramentas e metodologias cujo desenvolvimento avançou de forma significativa nos últimos anos, especialmente na última década.

O desenvolvimento científico e tecnológico dos últimos anos tem resultado, por exemplo, em ferramentas analíticas aprimoradas, estratégias de mineração e engenharia de genoma que têm possibilitado a ampliação de novas oportunidades para a identificação de substâncias bioativas de origem natural e para o desenvolvimento de medicamentos^{7,8,9}.

Da mesma forma, os mesmos avanços têm permitido o desenvolvimento, o aprimoramento e a aplicação de técnicas para a elucidação de estruturas e para o estabelecimento das relações entre estrutura e atividade de compostos de origem natural^{10,11}, cujo emprego possibilita a identificação mais precisa e mais eficiente de marcadores ativos, com menores custos.

Portanto, aponta-se a necessidade de que os entendimentos referidos em publicações de 2008 sejam revisitados e analisados à luz do progresso científico e tecnológico disponível na atualidade, como forma de contribuir para a evolução da Ciência Regulatória, a partir da incorporação de novos ferramentais metodológicos que otimizem tempo, recursos humanos e financeiros, além de possibilitar as comprovações

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products_en.pdf

⁷ Atanasov A G, Zotchev S B, Dirsch V M, The International Natural Product Sciences Taskforce, Supuran C T. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews/Drug Discovery* 2021; 20: 200-216. <https://www.nature.com/articles/s41573-020-00114-z.pdf>

⁸ Wolfender J L, Nuzillard J M, van der Hooft J J J, Renault J H, Bertrand S. Accelerating metabolite identification in natural product research: toward an ideal combination of liquid chromatography–high-resolution tandem mass spectrometry and nmr profiling, *in silico* databases, and chemometrics. *Anal. Chem.* 2019; 91:704–742. doi: 10.1021/acs.analchem.8b05112.

⁹ Wolfender J L, Litaudon M, Touboul D, Queiroz E F. Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products – new strategies for drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* 2019; 36:855–868. doi: 10.1039/C9NP00004F.

¹⁰ Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015; 14:111–129. doi: 10.1038/nrd4510.

¹¹ Thomford, NE *et al.* Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences Review.* 2018; 19: 1578; doi:10.3390/ijms19061578

necessárias à garantia da eficácia, da segurança e da qualidade dos produtos colocados à disposição das populações.

d. Impactos das adequações sobre o planejamento e os custos das empresas:

Segundo dados apresentados à GMESP/ANVISA pela Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA) e pela Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi), as alterações pretendida no marco regulatório de fitoterápicos, particularmente aquelas relativas aos conceitos de controle de extratos, impactarão a totalidade dos portfólios das empresas produtoras de IFAV instaladas no Brasil.

Isto posto, estas empresas têm atuado intensamente nos últimos meses para identificar as potencialidades de adequações dos seus produtos ao novo normativo pretendido, dos tempos estimados para este processo e dos custos respectivos.

Ressalte-se que tal planejamento ocorre num segmento produtivo que desenvolve seus portfólios de IFAV a partir das demandas oriundas da indústria farmacêutica, a qual não demandou extratos produzidos segundo os novos conceitos adotados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição ou as diretivas e monografias estabelecidas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Portanto, há que se compreender a complexidade das ações de planejamento, as quais devem envolver não apenas a adequação dos produtos já licenciados, mas também devem contemplar o desenvolvimento de novos portfólios que venham a ser absorvidos pela indústria farmacêutica e que encontrem condições equânimes de competitividade com aqueles oriundos de empresas estrangeiras, especialmente europeias, mesmo considerando que estas últimas já dispõem de produtos adequados ao normativo pretendido no processo de convergência adotado pela ANVISA.

Como resultado do esforço de planejamento, as empresas produtoras de IFAV indicam que o processo de adequação de extratos dos tipos “Quantificados”¹² e “Outros”¹³ deve consumir cerca de 6 meses para cada produto especificado.

¹² São necessários estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle apresenta relação com a atividade terapêutica.

¹³ Não existem estudos que demonstrem que a substância selecionada para o controle é responsável total ou parcialmente pela atividade terapêutica.

Considerando-se a variação do número de produtos integrantes dos portfólios das empresas produtoras de IFAV instaladas no Brasil, a expectativa de tempo para a completa adequação dos seus produtos corresponde ao período de duas renovações de registros, ou seja, de 20 anos.

Referente ao desenvolvimento paralelo de um novo portfólio de produtos, aderidos às novas normativas sanitárias e aos conceitos definidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, dados apresentados pela Abiquifi indicam que o tempo médio exigido será de 5 anos. Esta perspectiva certamente sofre a dependência do porte das empresas e da sua capacidade de investimento, sendo que a média de tempo poderá ser mais elevada em muitos casos, chegando a 9 ou 10 anos em algumas empresas nacionais.

Tanto o tempo a ser empregado para as adequações como os custos operacionais e técnicos envolvidos devem ser considerados no processo de planejamento das empresas.

Nesse aspecto, considerando a adequação dos extratos do legado e o desenvolvimento paralelo de um novo portfólio, a expectativa de custos pode chegar a aproximadamente 20 milhões de reais por empresa, com oscilações acima ou abaixo desta cifra em função do número de produtos a serem submetidos a esse processo.

De toda forma, tal como já referido anteriormente, em função dos custos e dos tempos necessários para os processos de adequação e desenvolvimento de novos produtos, em atendimento às exigências normativas pretendidas e aos conceitos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, os impactos sobre a capacidade competitiva das empresas produtoras de IFAV instaladas e atuantes no Brasil serão imensos. Esta perspectiva surge como inexorável na medida em que empresas estrangeiras ocuparão as imensas lacunas a serem criadas no mercado, uma vez que já possuem produtos elaborados conforme as normativas europeias. Esse processo resultará em extensa substituição da produção nacional de IFAV pelos produtos importados, levando à desnacionalização do setor e à redução significativa da sustentação econômica de toda a cadeia produtiva do segmento no país.

Vale lembrar que o Brasil já enfrenta um processo de desnacionalização da sua base produtiva, sendo que nas duas últimas décadas o grau de industrialização medido pela participação do produto manufatureiro no PIB reduziu de 16,2% para 12,2%^{14,15}.

Portanto, é essencial que a definição de marcos regulatórios e as decisões acerca de sua abrangência e dos períodos de transitoriedade considerem os aspectos socioeconômicos característicos da realidade do país, tendo em vista o equilíbrio adequado e necessário entre a garantia de segurança, eficácia e qualidade de produtos licenciados e a preservação da estrutura produtiva geradora de emprego e renda.

e. Marco legal do impacto regulatório e da liberdade econômica

Os impactos das questões sanitárias são de extrema relevância também para a conformação da legalidade da atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA na sua atuação finalística, justamente porque a sua qualificação como Agência Reguladora extrapola a mera atuação técnica-sanitária para se caracterizar também como agente e braço do Estado para regulação do mercado, com forte impacto na liberdade econômica.

Confira-se neste sentido o texto adiante:

“Agências reguladoras atuam sobre setores vitais da economia, assumindo diferentes estatutos jurídicos, desde sua subordinação à administração pública direta até sua existência como órgão independente (Noll, 1984). Do ponto de vista teórico, agências são instituídas para combater falhas de mercado, tais como assegurar a competitividade de setores da economia, diminuir custos de transação inerentes à provisão de bens públicos, reduzir assimetrias de informação entre agentes econômicos, combater externalidades negativas advindas das interações econômicas, universalizar serviços e promover interesses dos consumidores (Przeworski, 1998)”.

“No exercício de suas atribuições, as agências exercem funções típicas do poder Executivo, tais como a concessão e fiscalização de atividades e direitos

¹⁴ Sarti F. Desnacionalização e desenvolvimento. *Revista Facto*. 52, Abr-Mai-Jun 2017.

¹⁵ Sarti F, Hiratuka C. Desempenho recente da indústria brasileira no contexto de mudanças estruturais domésticas e globais. *Texto para Discussão. Unicamp. IE*, Campinas, n. 290, abr. 2017.

econômicos, do poder Legislativo, como edição de normas, regras e procedimentos com força legal sob o setor de sua atuação e do poder Judiciário, ao julgar, impor penalidades, interpretar contratos e obrigações entre agentes econômicos (Wald e Moraes, 1999). Assim, as agências produzem regras e normas que imputam custos às unidades reguladas, atraindo, complementando ou contrariando interesses privados e públicos. Isso ocasiona uma inevitável interação entre reguladores e regulados, com recorrentes possibilidades de captura do órgão regulador por parte de agentes econômicos para subverter os princípios do mercado a favor de interesses específicos”.¹⁶

A relevância e a importância da atuação das Agências Reguladoras têm otimizado a busca de aperfeiçoamento de sua atuação. De relevante neste cenário pode ser citada a edição da Lei nº 13.848, de 2019, que dispôs sobre a gestão, a organização, o processo decisório e o controle social das agências reguladoras, fazendo, inclusive, abordagem expressa e direta da “Análise de Impacto Regulatório”, como segue:

"Art. 4º A agência reguladora deverá observar, em suas atividades, a devida adequação entre meios e fins, vedada a imposição de obrigações, restrições e sanções em medida superior àquela necessária ao atendimento do interesse público.

Art. 5º A agência reguladora deverá indicar os pressupostos de fato e de direito que determinarem suas decisões, inclusive a respeito da edição ou não de atos normativos.

Art. 6º A adoção e as propostas de alteração de atos normativos de interesse geral dos agentes econômicos, consumidores ou usuários dos serviços prestados serão, nos termos de regulamento, precedidas da realização de Análise de Impacto Regulatório (AIR), que conterà informações e dados sobre os possíveis efeitos do ato normativo. [\(Regulamento\)](#)

§ 1º Regulamento disporá sobre o conteúdo e a metodologia da AIR, sobre os quesitos mínimos a serem objeto de exame, bem como sobre os casos em que será obrigatória sua realização e aqueles em que poderá ser dispensada.

§ 2º O regimento interno de cada agência disporá sobre a operacionalização da AIR em seu âmbito."

¹⁶NUNES E, *et al.* “Agências Reguladoras no Brasil” – Documento de Trabalho 65, in: <http://www.agersa.es.gov.br/arquivos/relatorios/Agencias%20Reguladoras%20no%20Brasil.pdf>

No mesmo contexto e movimento de busca de qualificação da atuação estatal que se encontra nas competências das Agências Reguladoras foi editada a Lei 13.874, de 2019, chamada de Lei da Liberdade Econômica, que também previu a realização de análise do impacto regulatório como medida indispensável e antecedente à edição e alteração de atos normativos de interesse geral de agentes econômicos ou de usuários dos serviços prestados, como se transcreve:

" Art. 5º As propostas de edição e de alteração de atos normativos de interesse geral de agentes econômicos ou de usuários dos serviços prestados, editadas por órgão ou entidade da administração pública federal, incluídas as autarquias e as fundações públicas, serão precedidas da realização de análise de impacto regulatório, que conterà informações e dados sobre os possíveis efeitos do ato normativo para verificar a razoabilidade do seu impacto econômico.

Parágrafo único. Regulamento disporá sobre a data de início da exigência de que trata o caput deste artigo e sobre o conteúdo, a metodologia da análise de impacto regulatório, os quesitos mínimos a serem objeto de exame, as hipóteses em que será obrigatória sua realização e as hipóteses em que poderá ser dispensada."

As duas Leis acima mencionadas foram regulamentadas na parte relativa à Análise de Impacto Regulatório pelo Decreto nº 10.411, de 2020, adiante:

" Art. 2º Para fins do disposto neste Decreto, considera-se:

I - análise de impacto regulatório - AIR - procedimento, a partir da definição de problema regulatório, de avaliação prévia à edição dos atos normativos de que trata este Decreto, que conterà informações e dados sobre os seus prováveis efeitos, para verificar a razoabilidade do impacto e subsidiar a tomada de decisão;

(...)

III - avaliação de resultado regulatório - ARR - verificação dos efeitos decorrentes da edição de ato normativo, considerados o alcance dos objetivos originalmente pretendidos e os demais impactos observados sobre o mercado e a sociedade, em decorrência de sua implementação;
IV - custos regulatórios - estimativa dos custos, diretos e indiretos, identificados com o emprego da metodologia específica escolhida para o caso concreto, que possam vir a ser incorridos pelos agentes econômicos, pelos usuários dos serviços prestados e, se for o caso, por

outros órgãos ou entidades públicos, para estar em conformidade com as novas exigências e obrigações a serem estabelecidas pelo órgão ou pela entidade competente, além dos custos que devam ser incorridos pelo órgão ou pela entidade competente para monitorar e fiscalizar o cumprimento dessas novas exigências e obrigações por parte dos agentes econômicos e dos usuários dos serviços prestados;"

A mensagem que se extrai das normas transcritas é de que o processo regulatório da Agência Nacional de Vigilância Sanitária deve ser norteado e orientado por racionalidade e proporcionalidade, dada que sua atuação finalística deve visar a estabelecer um balanceamento entre direitos e obrigações nas relações jurídicas de modo geral, conectando o sanitário com a liberdade econômica.

Não esqueçamos ou se está tentando limitar a prevalência da valoração recebida pela saúde na ordem jurídica, a começar pelo consta da Constituição Federal, com as repercussões naturais e mesmo impositivas para a atuação sanitária da ANVISA, mas o que se traz à consideração é justamente a condição desta como Agência Reguladora, que a coloca de forma direta e determinante no contexto de regulação econômica e de intervenção no mercado. Disto a importância de serem observadas e consideradas na regulação sanitária, de modo mais detido a considerada neste documento, todos os fatores já antes deduzidos, de modo que, respeitada a visão protetiva e preventiva da saúde, sejam adotadas as medidas sanitárias proporcionais e razoáveis para que não reste afetada ou inviabilizada a liberdade econômica responsável e que busca sustentabilidade técnica, sanitária e econômica.

De modo concreto, deve ser levada em consideração a legitimidade da liberdade econômica e da livre iniciativa na regulação sanitária, como aponta a Lei nº 13.874, de 2019, que mais uma vez se cita:

“ Art. 1º Fica instituída a Declaração de Direitos de Liberdade Econômica, que estabelece normas de proteção à livre iniciativa e ao livre exercício de atividade econômica e disposições sobre a atuação do Estado como agente normativo e regulador, nos termos do [inciso IV do caput do art. 1º](#), do [parágrafo único do art. 170](#) e do [caput do art. 174 da Constituição Federal](#).”

(...)

§ 6º Para fins do disposto nesta Lei, consideram-se atos públicos de liberação a licença, a autorização, a concessão, a inscrição, a permissão, o alvará, o cadastro, o credenciamento, o estudo, o plano, o registro e os demais atos exigidos, sob qualquer denominação, por órgão ou entidade da administração pública na aplicação de legislação, como condição para o exercício de atividade econômica, inclusive o início, a continuação e o fim para a instalação, a construção, a operação, a produção, o funcionamento, o uso, o exercício ou a realização, no âmbito público ou privado, de atividade, serviço, estabelecimento, profissão, instalação, operação, produto, equipamento, veículo, edificação e outros.

(...)

Art. 4º É dever da administração pública e das demais entidades que se vinculam a esta Lei, no exercício de regulamentação de norma pública pertencente à legislação sobre a qual esta Lei versa, exceto se em estrito cumprimento a previsão explícita em lei, evitar o abuso do poder regulatório de maneira a, indevidamente:

I - criar reserva de mercado ao favorecer, na regulação, grupo econômico, ou profissional, em prejuízo dos demais concorrentes;

II - redigir enunciados que impeçam a entrada de novos competidores nacionais ou estrangeiros no mercado;

III - exigir especificação técnica que não seja necessária para atingir o fim desejado;

IV - redigir enunciados que impeçam ou retardem a inovação e a adoção de novas tecnologias, processos ou modelos de negócios, ressalvadas as situações consideradas em regulamento como de alto risco;

V - aumentar os custos de transação sem demonstração de benefícios;"

Parece claro que quando o público e o privado atuam sob o manto da racionalidade e proporcionalidade inexistente conflito entre os valores constitucionais da saúde e da liberdade econômica. Isto permite que possam conviver de forma harmônica e congruente a fim de cumprirem o papel que lhes está reservado.

Isto permite asseverar que considerando os efeitos da atuação da ANVISA sobre as relações de mercado se exige desta Agência consistente e profícuo exercício de ponderação de interesses na sua ação de regulação, sempre tomando por base os parâmetros da proporcionalidade e razoabilidade, o que resulta em que suas normas e decisões sanitárias representem a proteção à saúde sem impor limites ou obstáculos além dos necessários.

Por fim, cabe reproduzir excertos do *Guia para Elaboração de Análise de Impacto Regulatório (AIR)*, da Secretaria Especial de Produtividade, Emprego e Competitividade do Ministério da Economia¹⁷

“A regulação é o instrumento por meio do qual a Administração Pública atua, com vistas a assegurar a eficiência de mercado, melhoria na segurança, crescimento econômico e ganhos de bem-estar social. Entretanto, se utilizada de modo arbitrário e desproporcional, a regulação pode gerar efeitos nocivos substanciais aos mercados e à sociedade como um todo. Os efeitos não previstos de uma regulação podem ser: aumento de preços de bens e serviços, desestímulo na atração de investimentos, barreiras de mercado, barreiras à inovação, altos custos de conformidade ao setor regulado, entre outros, e com isso, aumento dos riscos e distorções de mercado (BRASIL, 2018).

Para atingir os objetivos estabelecidos pelas políticas públicas, o governo utiliza um conjunto de instrumentos regulatórios. Um marco regulatório concebido com clareza, com foco no desenvolvimento setorial, conciliando interesses das empresas e dos cidadãos é fundamental para atração de investimentos. A intervenção governamental promovida pela ação regulatória sobre o ambiente de mercado não deve gerar consequências indesejáveis e resultados negativos para os cidadãos, para além do que seja estritamente necessário para que atinja seus objetivos. Para tanto, é fundamental que se garanta a qualidade dessas medidas regulatórias. A boa regulação é aquela que é a mínima possível, eficiente, transparente, promotora da competitividade e isenta de conflitos de interesses. As boas práticas regulatórias devem defender o interesse dos cidadãos e melhorar a prática setorial. Para que se atinjam esses objetivos, os custos da implantação de medidas regulatórias não podem exceder seus benefícios.

(...)

A urgente e necessária efetivação da atividade de regulação com o menor impacto financeiro possível para a sociedade perpassa por uma nova perspectiva de atuação sobre os custos regulatórios, objetivando o estabelecimento de novos padrões de produtividade, eficiência e efetividade a serem observados tanto por reguladores quanto por regulados. Cabe ao regulador, portanto, avaliar o potencial competitivo de cada segmento específico de atividade econômica, delineando as condições institucionais mais eficientes para cada setor, levando em consideração os aspectos tecnológicos e de estrutura de custos existente.”

¹⁷ in: https://www.gov.br/economia/pt-br/assuntos/noticias/2021/abril/arquivo/af_min_gui_a_tecnico_plano_plurianual_alta.pdf

Em conclusão, impera que o estabelecimento do novo marco sanitário em foco neste documento leve em consideração todos os fatores e circunstâncias que impactam toda a cadeia de produção e de fabricação, a fim de não só garantir segurança jurídica e a confiança legítima, mas, também, segundo a proporcionalidade e racionalidade, qualificar os usos dos produtos do ponto de vista da regulação sanitária em si e para os produtores e consumidores.

4. AS EXPECTATIVAS DO SEGMENTO QUANTO AO NORMATIVO SANITÁRIO A SER DEFINIDO:

Tendo como escopo as considerações apresentadas neste documento, bem como aquelas apresentadas nos distintos momentos de interface do segmento com a GMESP/ANVISA, os itens abaixo retratam as principais demandas quanto ao marco regulatório-sanitário que venha a ser estabelecido, já considerando os conceitos definidos pela Farmacopeia Brasileira em sua 6ª edição:

- 4.1. Em função dos projetos de desenvolvimento em andamento e realizados à luz da Instrução Normativa nº 02/2014 (IN 2), bem como dos respectivos e consideráveis recursos financeiros já investidos, entendemos como ***essencial que esta legislação permaneça com validade de, no mínimo, 5 anos a partir do início da vigência do novo regramento que venha a ser estabelecido.*** Nesse sentido, também entendemos como adequado ***que sejam enquadrados nessa transitoriedade aqueles produtos que comprovarem o início dos investimentos em data anterior à vigência da nova norma sanitária que aqui se discute.***

- 4.2. Como forma de possibilitar que as empresas farmacêuticas tenham segundos fornecedores de IFAV, o que é essencial para a segurança e previsibilidade da cadeia de fornecimento, ***consideramos essencial que o novo normativo possibilite a equivalência de extratos a partir de exigências apenas para os parâmetros chave, cuja comprovação possa***

ser feita com base no emprego de ferramental metodológico mais amplo, incluindo, por exemplo, as técnicas de equivalência por quimiometria. Ressaltamos, também, que a proposta apresentada pela GMESP/ANVISA para os parâmetros de equivalência não encontra similaridade em boa parte dos marcos regulatórios de outros países, incluindo aquele definido pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Como sugestão adicional, destacamos a possibilidade de emprego das diretivas constantes do *Guia Sobre Equivalência de Extratos Vegetais* definido pela *Therapeutic Goods Administration (TGA)*, do Departamento de Saúde da Austrália.

- 4.3. Sobre os “marcadores ativos”, o segmento aponta a necessidade de que o novo marco regulatório pretendido ***defina que sua relação com determinada atividade terapêutica do fitocomplexo possa ser estabelecida com o emprego de outras ferramentas e metodologias cujo desenvolvimento avançou de forma significativa nos últimos anos, especialmente na última década.*** O segmento entende que seja ***adequada, oportuna e segura a aplicação de técnicas para a elucidação de estruturas e para o estabelecimento das relações entre estrutura e atividade de compostos de origem natural, cujo emprego possibilita a identificação mais precisa e mais eficiente de marcadores ativos, com menores custos.***
- 4.4. Em função da necessidade de desenvolvimento paralelo de um novo portfólio de produtos, já aderidos às novas normativas sanitárias e aos conceitos definidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, bem como a adequação dos extratos do legado (já licenciados), o segmento demanda que ***o novo marco regulatório pretendido estabeleça como tempo para a completa adequação dos seus produtos o período de duas renovações de registro, ou seja, de 20 anos.***
- 4.5. O segmento entende ***como imperativo que o estabelecimento de um novo marco regulatório que trate dos IFAV, do registro de medicamentos***

*fitoterápicos e do registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos observe os ditames definidos na Lei nº 13.874/2019 para que, respeitada a visão protetiva e preventiva da saúde, sejam adotadas as **medidas sanitárias proporcionais e razoáveis para que não reste afetada ou inviabilizada a liberdade econômica responsável e que busca sustentabilidade técnica, sanitária e econômica.***

*Da mesma forma, **é imperativo que o processo regulatório em tela leve em consideração todos os fatores e circunstâncias que impactam toda a cadeia de produção e de fabricação, a fim de garantir segurança jurídica e a confiança legítima, evitando a criação de reserva de mercado em prejuízo da atividade concorrencial, a exigência de especificação técnica que não seja necessária para atingir o fim desejado, a redação de enunciados que impeçam ou retardem a inovação e a adoção de novas tecnologias, processos ou modelos de negócios,** ressalvadas as situações consideradas em regulamento como de alto risco, bem como **evitar o aumento de custos sem demonstração de benefícios.***

Atenciosamente,



Antonio Carlos Bezerra
Presidente Executivo da ABIFINA



Norberto Prestes
Presidente Executivo da ABIQUIFI



Henrique Tada
Presidente Executivo da ALANAC

ATA DE REUNIÃO 2022
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: Ministério da Saúde – Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)

SETOR (ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência – Microsoft Teams

DATA:

07/02/2022

HORÁRIO

INÍCIO: 10:00

TÉRMINO: 11:30

ASSUNTOS TRATADOS:

A GMESP solicitou reunião com o Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF), para discutir as alterações propostas para as normativas de Fitoterápicos.

Foram discutidas as alterações nos conceitos de extratos e no controle de qualidade de fitoterápicos que estão sendo debatidas pela Anvisa a pedido do setor regulado. As discussões resultarão na atualização da RDC nº 26/2014 e IN nº 04/2014 para harmonização com conceitos da Farmacopeia Brasileira e outros compêndios e normativas estrangeiras.

A GMESP esclareceu que a alteração é decorrente da deliberação (Deliberação nº 01/2011) feita pelo Comitê Gestor da Política Nacional de Plantas Medicinais Fitoterápicos (PMPMF) de que a Anvisa atualize as normas de fitoterápicos, em especial, em relação com controle de qualidade e uso tradicional e que favoreceria diversas diretrizes da PNPMF, como já consta da Análise de Impacto regulatório realizada pela área técnica, por simplificar e baratear a fabricação e controle de Fitoterápicos. O controle hoje aplicado no Brasil é único, diferenciado dos demais países, e por isso estudou-se a convergência com o modelo atualmente aplicado na Comunidade Europeia, conforme solicitação do setor produtivo que vem sendo debatida desde 2012. Os representantes do Ministério da Saúde podem ter acesso a toda discussão já realizadas por meio de um webinar detalhado sobre essa proposta de mudança, o qual encontra-se disponível por meio do link: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/medicamentos/medicamentos>.

A GMESP apresentou quais são as alterações propostas, comentou sobre os prazos solicitados pelas empresas fabricantes de fitoterápicos e de insumos vegetais para adequação dos produtos já registrados e discutiu a dificuldade de adequação dos produtos já autorizados, mostrando os pontos positivos e negativos da possível solicitação de adequação de todos esses produtos ao novo conceito. O ideal é ter-se um conceito único, que seja aplicado a todos os fitoterápicos no Brasil, porém, está se avaliando o impacto econômico e técnico desta mudança, tendo a área técnica feito um formulário *on line* para participação das empresas fabricantes de fitoterápicos e Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV). Foram comentados os problemas já discutidos com as Associações do setor regulado e as interações ocorridas. A GMESP também comentou sobre as alterações no registro simplificado conforme contrato realizado via CNPq.

O representante do Ministério informou que não estava acompanhando as discussões, mas que a proposta é bastante interessante por facilitar a produção e controle de fitoterápicos, devendo ser implementada brevemente. Comentou as dificuldades encontradas com a realização das pesquisas que tem sido financiadas pelo Ministério da Saúde, assim como a retirada do Ministério da Saúde da Farmacopeia Brasileira. Informou ainda as dificuldades encontradas com as autorizações para Farmácias Vivas e outras demandas relacionadas à PNPMF e à Anvisa.

A representante da GMESP informou que a área técnica de registro está aberta às discussões com o DAF e que espera que possam contribuir nesse processo de discussão e também na consulta pública que será publicada em breve pela Anvisa.

Participantes:

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Daniel César Nunes Cardoso

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

Não há.

OBSERVAÇÕES:

Apresentação detalhada em anexo

ATA DE REUNIÃO 2022
Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: Reunião com os pesquisadores Luis Carlos Marques e Tânia Bresolin

SETOR (ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência – Microsoft Teams

DATA:

16/02/2022

HORÁRIO

INÍCIO: 16:00

TÉRMINO: 17:50

ASSUNTOS TRATADOS:

Os professores especialistas em desenvolvimento e controle de qualidade de fitoterápicos foram convidados pela GMESP para auxiliar na discussão das mudanças propostas para a fabricação e controle de qualidade de fitoterápicos, de modo a contribuir na elaboração da Análise de Impacto Regulatório.

Professor Luis Marques (link para o lattes <http://lattes.cnpq.br/0767532341068749>) foi convidado pelo seu longo trabalho em regulação de fitoterápicos, mas, em especial, por sua publicação: MARQUES L. C. et al. “O estado regulatório dos fitoterápicos no Brasil: Um paralelo entre a legislação e o mercado farmacêutico (1995–2015). Vigil. sanit. debate 2016;4(4):139-148” em que discute a necessidade de avanços no controle de qualidade de fitoterápicos.

Professora Tânia Bresolin foi convidada por seu longo histórico de estudos em desenvolvimento e controle de qualidade de fitoterápicos, conforme pode ser observado por meio do seu lattes: <http://lattes.cnpq.br/2248201275641475> e por suas contribuições prévias já feitas à Anvisa.

Foi solicitado sigilo sobre as discussões realizadas.

Foram discutidas as alterações nos conceitos de extratos e no controle de qualidade de fitoterápicos que estão sendo debatidas pela Anvisa a pedido do setor regulado. As discussões resultarão na atualização da RDC 26/2014 e IN 04/2014 para harmonização com conceitos da Farmacopeia Brasileira e outros compêndios e normativas estrangeiras.

A GMESP apresentou quais são as alterações propostas, comentou sobre os prazos solicitados pelas empresas fabricantes de fitoterápicos e de insumos vegetais para adequação dos produtos já registrados. Em seguida, solicitou a opinião dos especialistas, principalmente sobre o impacto dessa mudança na produção dos medicamentos, sobre os prazos necessários para adequação, e solicitou sugestões de literatura ou referências para consulta sobre o assunto específico.

Foi também questionada a opinião dos especialistas sobre possibilidade de adequação apenas para os novos medicamentos, mantendo os anteriores não adequados aos novos conceitos, uma vez que a grande dificuldade envolvendo essa migração de conceitos são os custos e tempo para readequação dos medicamentos que já estão no mercado.

Prof. Luis Marques sugeriu que os novos conceitos sejam aplicados apenas aos novos medicamentos e que os anteriores fossem sendo adequados conforme o interesse e disponibilidade das empresas. Ana Cecília, da GMESP, comentou que, nesse caso, temos que ter cuidado com a rotulagem, de modo que a situação não fique mais confusa para os pacientes e profissionais prescritores, quando forem comparados os produtos autorizados antes e após a mudança na legislação.

Foram comentados os problemas já discutidos com as Associações do setor regulado, tais como variações na estabilidade e presença de informações em rotulagens.

Prof. Luis Marques comentou que atualmente o mercado magistral de fitoterápicos é muito importante e crescente, e que nesse ramo não há controle tão preciso dos insumos utilizados. Dessa forma, mostrou preocupação em aumentar a assimetria de custos/qualidade entre fitoterápicos industrializados e fitoterápicos manipulados, fazendo com que indústrias deixem de se interessar em manter ou desenvolver produtos. Os professores ressaltaram, neste sentido, a importância de se trabalhar mais na melhora da qualidade dos insumos no país. Foi esclarecido pela GMESP que este não é o âmbito de atuação da norma em discussão, a qual restringe-se aos fitoterápicos industrializados, os quais estão sob a competência regulatória da GMESP.

Prof. Luis Marques também comentou que há medicamentos registrados cuja concentração de marcadores estão muito abaixo do que é estabelecido na IN 02/2014 como, por exemplo, alcachofra, e que não teria sentido discutir evoluções na regulação havendo ainda problemas desse tipo nos medicamentos que estão no mercado. Ana Cecília explicou que, nesse caso específico da alcachofra, quando da vigência da IN 02/2014, a concentração do marcador aumentou consideravelmente em relação à norma anterior e algumas empresas, de modo a não terem que redesenvolver seus produtos, preferiram alterar a posologia. Casos em que a posologia indicada em bula estiver em subdosagem, a bula está incorreta e precisa ser revista.

Prof. Tania Bresolin comentou sobre a dificuldade em adequação dos produtos já autorizados, dos impactos que isso provavelmente provocará no mercado, sugerindo uma proposta intermediária, em que os produtos adequem parcialmente, tendo as empresas que abrir mão de parte dos seus interesses para que se possa construir uma proposta intermediária.

Prof. Luis Marques ressaltou a importância da alteração no registro simplificado, atualmente publicado como IN 02/2014, de modo a não centrar mais a segurança e eficácia na quantidade de marcador, pois informou que esta norma está sendo utilizada como formulário, padronizando prescrições dos diferentes profissionais habilitados.

Os professores informaram que não estavam acompanhando a discussão, que leram o material previamente enviado, mas que não conseguiram encontrar uma resposta definitiva neste momento. Com base nos dados discutidos, informaram entender que o prazo de 10 anos parece ser o apropriado para o caso de ser necessária a adequação dos produtos, sendo necessário ver a questão legal da obrigatoriedade da adequação. Uma proposta de adequação que preveja mais de 10 anos não parece ter viabilidade.

Profa. Tania Bresolin ressaltou que, se for ocorrer a mudança, que ela seja implementada na maior brevidade possível, pois a imprevisibilidade pode estar impactando no desenvolvimento de novos produtos.

Os professores comentaram ainda a importância de estabelecimento de uma proposta de comunicação, para que possa ser entendido o novo conceito proposto para fitoterápicos no país, e da importância da implementação de monografias de extratos vegetais a serem publicadas pela Farmacopeia Brasileira.

Participantes:

David Edgard Pietro

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Tania Mari Belle Brezolin

Luis Carlos Marques

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

Não há.

OBSERVAÇÕES:

Não há.

ATA DE REUNIÃO 2022

EMPRESA: ABIQUIFI, ABIFINA E ALANAC

SETOR (ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: Teleconferência – Microsoft Teams

DATA:

24/02/2022

HORÁRIO

INÍCIO: 10:00

TÉRMINO: 12:00

ASSUNTOS TRATADOS:

A reunião foi agendada, a pedido das Associações do setor produtivo supracitadas, com o objetivo de discutir o documento enviado pelas mesmas e intitulado: *Documento Analítico e Propositivo do segmento produtor de Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais e Medicamentos Fitoterápicos com vistas à discussão de novo marco regulatório pretendido sobre registro de Medicamentos Fitoterápicos e Registro/Notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos.*

Os representantes da GMESP agradeceram o envio do documento e fizeram uma apresentação discutindo o histórico e as demais informações nele contidas.

Foram discutidas as alterações nos conceitos de Fitoterápicos, esclarecendo que a proposta de revisão tem como objetivo facilitar a produção e controle de qualidade, tendo, como objetivo final, a ampliação do mercado de Fitoterápicos nacional. As discussões resultarão na atualização da RDC nº 26/2014 e IN nº 04/2014 para harmonização com conceitos da Farmacopeia Brasileira (FB) 6ª edição e também possibilitarão a convergência com outros compêndios e normativas estrangeiras. Isto posto, a GMESP pontuou que não foi possível entender partes do documento recebido, considerando-se que trouxe mais dúvidas sobre a possibilidade de implementação da mudança e possíveis impactos gerais de alterações regulatórias, do que dados de mercado de insumos vegetais e debate técnico sobre o tempo necessário para adequação ao novo conceito. Não foi detalhadamente caracterizado, no documento enviado, o mercado de IFAV nacional, sendo importante que seja detalhado quantas empresas fabricam IFAV no Brasil e sua participação no mercado, além de dados de valores do mercado de IFAV nacional.

Foi reportado que a discussão da alteração dos conceitos de Fitoterápicos iniciou-se, a pedido do setor produtivo, conforme detalhado no webinar realizado em 2021 sobre o assunto (disponível no link: <https://www.youtube.com/watch?v=xVF22IuNyyM&feature=youtu.be>), com a apresentação de proposta de Guia de qualidade para Fitoterápicos, elaborado por ABIFINA, ALANAC e ABIFISA, em 2012. Tal proposta passou por discussão técnica entre o setor e a Anvisa por vários anos. Destaca-se que em maio de 2021 foi enviado documento, assinado pelas Associações ABIFINA e ABIQUIFI, informando apoiar a mudança proposta para os Fitoterápicos. Porém, no documento agora em discussão, não ficou claro se o posicionamento das Associações foi alterado, ou que pontos podem ser construídos em conjunto para a implantação dos novos conceitos, considerando a realidade brasileira.

A GMESP esclareceu quais são as alterações propostas e informou que entende e se preocupa com a indústria de insumos nacional, esse é um ponto levantado pela área técnica desde as primeiras discussões, porém, esclarece que os impactos podem parecer negativos se considerado um futuro muito próximo, sendo esperado impactos muito positivos no médio e longo prazo, conforme colocado pelo setor produtivo em todos os anos de discussão, por esperar-se um aumento do mercado de Fitoterápicos nacional. Esclareceu ainda que a Análise de Impacto Regulatório (AIR) observa os efeitos sobre todos os envolvidos, já havendo amplos subsídios demonstrando que os impactos positivos da mudança são superiores aos negativos, considerando todos os setores relacionados. Os fabricantes de insumos são um dos atores afetados, mas, dentre estes, grande parte dos Fitoterápicos autorizados no Brasil tem como ativos insumos fabricados internacionalmente. Assim é importante que fique bem caracterizado o impacto sobre essa parcela dos fabricantes de insumos e como reduzi-lo sem que ocorram mais atrasos nas mudanças de conceito há tantos anos discutida.

Neste ponto, os representantes da GMESP comentaram sobre os prazos informados como necessários para

adequação pelas empresas fabricantes de insumos vegetais por meio do Formulário *on line* disponibilizado para preenchimento. Apenas duas empresas responderam informando necessitar de mais de três anos de adequação aos novos conceitos, sem que houvesse uma discussão detalhada que justifique um prazo de adequação superior a dez anos. Assim, pelos dados reunidos até o momento, não foram obtidos subsídios que justifiquem um prazo muito mais amplo do que o inicialmente proposto.

Discutiu-se que há ainda desentendimento sobre os conceitos a serem aplicados por parte do setor produtivo. Neste ponto, a GMESP esclareceu que esteve a disposição para discuti-los em todos os fóruns em que foi requisitada, incluindo eventos, reuniões com Associações, individuais com empresas, e por meio dos canais de atendimento da Anvisa. A GMESP ressaltou que é muito importante que os interessados se envolvam na discussão, pois, em 10 anos de debates, já houve inclusive consulta pública específica sobre o assunto quando de sua incorporação na Farmacopeia Brasileira, sem questionamentos contrários, inclusive por parte do setor produtivo. A GMESP ressaltou que na primeira reunião ocorrida com as Associações em 2021 solicitou que todos pudessem entender e debater melhor os conceitos para que se pudesse avaliar os impactos.

A GMESP informou ainda que vem sendo cobrada quanto à finalização da norma, pois, enquanto essa definição não é publicada, produtos em desenvolvimento estão sendo impactados. A proposta da GMESP era publicar a norma, com alterações pontuais, que seriam os conceitos já presentes na FB, juntamente ao novo Guia, até agosto de 2021, porém, a pedido da ABIFINA e ABIQUIFI, a discussão foi ampliada. Entende-se que a discussão é importante, embora tardia, mas não pode ser tão longa a ponto de parar o desenvolvimento de novos produtos. Ainda, no momento, considerando as discussões prévias e as solicitações feitas pela GMESP, as discussões devem estar focadas em buscar soluções para minimização dos impactos advindos da mudança.

Foi informado pelas Associações que com uma minuta de texto ou consulta pública o entendimento poderia ser facilitado. A GMESP ressaltou que toda essa discussão está sendo feita mesmo antes do início do processo regulatório, de modo que todos os interessados possam participar e construir em conjunto uma proposta adequada à realidade nacional, ainda, a área esclareceu que a alteração proposta é a incorporação nas normas de registro dos conceitos já publicados por meio da FB.

A GMESP esclareceu diversos pontos do texto, como as informações sobre registro simplificado, equivalência de extratos, legalidade da alteração normativa e critérios de seleção de marcadores, conforme apresentação anexa. Por fim, foi solicitado que seja tomada uma postura mais afirmativa na solução dos problemas, na menor brevidade possível, focando nos pontos: detalhar o mercado nacional de fabricantes de IFAV, uma justificativa técnica embasada para o prazo necessário de adequação, considerando que os dados recebidos até o momento não se mostram suficientes; ou mesmo embasamento jurídico sobre eventual possibilidade legal e técnica de não necessidade de adequação dos produtos já autorizados. Neste ponto, é preciso, se suplantada a questão legal, verificar a questão técnica de coexistência dos produtos no mercado, como isso poderia ser planejado para não confundir a população, prescritores, o SNVS e demais envolvidos.

Participantes:

Ana Cecília Carvalho
João Paulo Perfeito
Raquel Marcolongo
Ana Oliveira
Antônio Carlos Bezerra
Bruna Oliveira
Jaqueline Mansano
Luciana Carrasco
Marina Moreira
Norberto Prestes

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

OBSERVAÇÕES:

A apresentação realizada na reunião encontra-se em anexo.

*Documento Analítico e
Propositivo do segmento
produtor de Insumos
Farmacêuticos Ativos
Vegetais e Medicamentos
Fitoterápicos com vistas à
discussão
de novo marco regulatório
pretendido.*

24/02/2022

REUNIÃO COM ABIQUIFI, ABIFINA, ALANAC

Estabilidade do ambiente regulatório



As alterações das normas de Fitoterápicos foram por iniciativa do setor e da PNPMF.



A norma vigente foi trabalhada por consultora contratada. (Demanda – Produtos tradicionais e CQ) – faltando a alteração do CQ por falta de tempo, àquela época, para a discussão necessária.



A responsabilidade pelo número de produtos no mercado não se encontra apenas na regulação. Muito tem se feito neste sentido, e os outros atores? (BRANCO, 2015; CARVALHO et al, 2018; OLIVEIRA, et al, 2014).

BRANCO P. F. Boas práticas de fabricação de insumos de origem vegetal: evolução das normas que norteiam a produção e o panorama do parque fabril brasileiro. Dissertação apresentada a Coordenação do programa de pós-graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. 2015. 132 p.; CARVALHO, A. C. B., et al. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. Journal of Ethnopharmacology 212 (2018) 29–35.

PROBLEMAS NO CQ NO BRASIL

Tendo em vista todo o histórico apresentado, é possível concluir que o marco regulatório fitoterápico brasileiro evoluiu muito, saindo de um contexto precário para um status bem organizado e regulado, o que tem permitido melhorias sensíveis no perfil de segurança, eficácia e qualidade dos fitoterápicos ofertados a consumo no país.

Desse modo, enquanto os requisitos de segurança e eficácia foram sendo alterados para formatos que considerem a tradicionalidade de uso na forma de registro simplificado ou como PTF, representando esforços de estímulo ao mercado, na parte de controle de qualidade a rigidez se manteve e, em alguns aspectos, tem mesmo aumentado (por exemplo, exigência de análise de aflatoxinas e mais recentemente de pesticidas) representando na prática a grande dificuldade a ser vencida atualmente em termos de registro fitoterápico.

Assim, este aspecto (qualidade) tem se caracterizado, nos últimos anos, como o principal aspecto de indeferimento de processos, sejam de novos pedidos ou de renovações de registro.

(OLIVEIRA, et al. O estado regulatório dos fitoterápicos no Brasil: Um paralelo entre a legislação e o mercado farmacêutico (1995–2015). Vigil. sanit. debate 2016;4(4):139-148).

COMENTÁRIOS AO DOCUMENTO

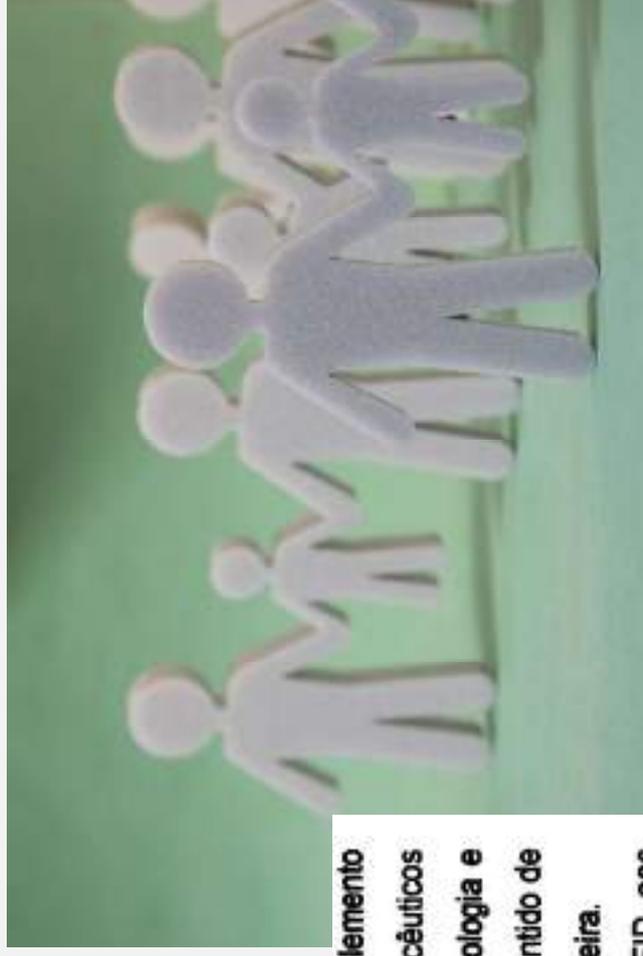
- *Em 2010 foi publicada a RDC nº 10 que estabeleceu a Notificação de Drogas Vegetais e a RDC nº 14 que revogou a RDC nº 48/2004. As expectativas de desenvolvimento acelerado do mercado, com base na possibilidade de utilização da via regulatória simplificada pela notificação, foram frustradas em decorrência das dificuldades para o cumprimento dos requisitos exigidos em relação às BPF.*
- A legislação buscou vários caminhos de simplificação que não estão sendo aproveitadas pelo mercado: a RDC 10/2010, a notificação de a PTF, a RDC 13/2013 - BPF de PTF. Por que não utilizar essas ferramentas?
- Fitoterápicos são medicamentos no Brasil, tem normas de BPF harmonizadas internacionalmente atualmente.

Histórico - 2012

28/06/2012 – foi enviado documento das Associações sobre respostas dadas pela COFID ao documento por elas apresentado:

A ABIFISA (Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde), a ALANAC (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais) e a ABIFINA (Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades) reiteram seu compromisso de colaboração com esta Agência, no sentido de oferecer as melhores alternativas para promoção e proteção da saúde da população brasileira.

Nesse sentido, as associações se reuniram e discutiram a resposta da COFID aos questionamentos enviados pelas associações do setor regulado para o controle de qualidade e registro de fitoterápicos, e elaboraram o documento em anexo.



“PROPOSTA DE GUIA ORIENTATIVO PARA CONTROLE DE QUALIDADE EM INSUMOS VEGETAIS E MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS, ELABORADO PELA ABIFISA, **ALANAC E ABIFINA**”

- *Proposta principal – acatar os conceitos de extratos e os controles aplicados na Comunidade Europeia. Não foi feita AIR àquela época?*

Comentário: As empresas buscam adequar-se à legislação vigente para poder registrar seus produtos e manter o portfólio, sem alternativa. Muitas vezes o custo destes extratos, nas especificações necessárias para atender as restrições da ANVISA, acabam por inviabilizar o desenvolvimento / produção destes produtos devido ao preço diferenciado (é necessária a seleção de extratos por parte dos fornecedores) em relação ao extrato comercializado para o resto do mundo, que possuem especificações mais amplas, mas nem por isso menos seguras.

de especificação. Portanto, flexibilizar o intervalo de especificação do marcador dentro de limites adequados aos produtos naturais e sem prejuízo a eficácia e segurança é, sem dúvida, resolver um dos principais gargalos em termos de garantia da qualidade destes produtos e, consequentemente, impulsionar o aumento do número de registros de fitoterápicos no Brasil e o alinhamento do processo de registro destes aos utilizados em outros países.

Estes aspectos diferenciam o mercado brasileiro do mercado mundial e representam grandes impasses para o fornecimento de matérias-primas por fornecedores internacionalmente qualificados. A harmonização de intervalos de especificação facilitará, também, a exportação de matérias-primas produzidas em território nacional o que certamente, incentivará o desenvolvimento da cadeia produtiva de plantas medicinais em nosso país o que vem de encontro aos objetivos estabelecidos na Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

HISTÓRICO

- **07/05/2021** – ABIQUIF e ABIFINA enviam documento comentando as alterações propostas no controle de qualidade de Fitoterápicos em que citam: *“Abiquifi e Abifina reforçam que são favoráveis ao processo de convergência regulatória com a legislação internacional de fitoterápicos, bem como apoiam a adoção do modelo atualmente publicado pela EMA/HMPC, o qual já é reconhecido como registro simplificado no Brasil pela RDC nº 26/2014. Todavia entendemos que como se trata de uma mudança de conceitos de controle de extratos, esta alteração trará impacto na fabricação de 100% do portfólio das empresas produtoras de IFAV instaladas no Brasil, bem como dos IFAV e produtos fitoterápicos que já estão em desenvolvimento no nosso país, além disso, esta alteração também trará impacto no controle de qualidade dos fitoterápicos já regularizados junto à Anvisa.”*

IMPACTOS

- Sabemos dos impactos há 10 anos e, por isso, chamamos atenção para este ponto e convidamos todos a pensar juntos desde que foi pedida a retomada das discussões.
- Mas como resolver?
- A mudança já está incorporada em três normas da Anvisa (FB 6, FFFB 2, IN 39/2019). A proposta é voltar atrás e republicar estas normas?
- AIR analisa impactos sobre todos os envolvidos – ex. fabricantes de medicamentos, sociedade, SNVS, políticas públicas, laboratórios de análises, farmácias e distribuidoras, importadoras... (inclusive o tempo utilizado para a alteração regulatória).

REALIDADE DO PAÍS

- Controle de qualidade único, diferente de todos os países e mais caro;
- Fitoterápicos mais caros do que em outros países (Não houve redução do valor do mercado - IQVIA, 2021);
- Dificuldade de ter aqui produtos amplamente comercializados em outros países - ex. Produtos de cannabis;
- Baixo número de produtos; alto número de indeferimentos;
- A SE hoje é mais simples que a aplicada na EMA, com a aproximação do CQ, não se poderá mais imputar dificuldades à legislação. Que outros pontos precisarão ser trabalhados para melhorar esses números?

Fitoterápicos	2017	2018	2019	2020	2021
Valores bilhões R\$	2.025	2.168	2.366	2.418	2.616
Unidades milhões	65.731	67.919	69.963	72.668	69.819
					Queda -3,9%

IFAV NO BRASIL

Para as empresas entrevistadas, as políticas públicas para o segmento dos fitoterápicos se apresentam inadequadas, pois ainda são incapazes de corrigir os problemas regulatórios do setor. Como citado por uma das empresas, os problemas são estruturais e sua solução exigiria ação integrada de empresas, universidades, órgãos de fomento e órgãos regulatórios. Sendo necessária uma estratégia de governo, ágil, flexível e de longo alcance. Entretanto, sem perspectiva de algo do gênero acontecer no Brasil (HASENCLEVER, 2017).

IFAV NO BRASIL

A normativa da Anvisa foca na qualidade do produto final e não na dos fornecedores, o que obriga as empresas produtoras de produtos finais a terem a responsabilidade deste controle devido a uma baixa qualidade nos insumos e a não regulação deste setor (HASENCLEVER, 2017).

A produção de insumos com qualidade necessária para a pesquisa e a produção de medicamentos no próprio país é praticamente inexistente. Estes resultados foram também constatados por estudos anteriores realizados por Rodrigues e Nogueira e Hasenclever, mas também por estudo mais recente de Alves (HASENCLEVER, 2017).

IFAV NO BRASIL

- Estudos mostram que grande parte dos insumos utilizados em Fitoterápicos no Brasil são de fabricação internacional e que isto está relacionado, pelo menos em parte, a qualidade dos insumos produzidos nacionalmente, que não conseguiriam cumprir com os requisitos regulatórios (BRANCO, 2015; DE CASTRO & ALBIERO, 2016; HASENCLEVER et al., 2017; TERRA JUNIOR, et al, 2015).

DE CASTRO, R. A., ALBIERO, A. L. M. O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos. Revista Fitos. v. 10 n. 1 (2016). Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/244>.

IFAV NO BRASIL

Ao se observar que grande parte dos insumos farmacêuticos vegetais é proveniente de países da União Europeia depreende-se, a rigor, um déficit de conhecimento na produção e composição de fitoterápicos à escala industrial por parte dos agentes empresariais locais (Gadelha 2006 e Gadelha, Maldonado e Costa, 2012). Atualmente, 80% dos extratos utilizados pela indústria na fabricação de medicamentos provêm do exterior (Marçal, 2011). Para Alves e colaboradores (2008), a qualidade dos insumos tem obrigado o país a importá-los e a fazê-lo anualmente em maiores proporções, uma vez que a demanda no segmento de fitoterápicos vem aumentando. A indústria produtora brasileira de fitoterápicos tem tido dificuldade em se adequar aos padrões de produção e qualidade, dentro de suas próprias regulamentações e normatizações, dificultando assim o acesso a insumos ou matérias primas de qualidade para produção em escala industrial.

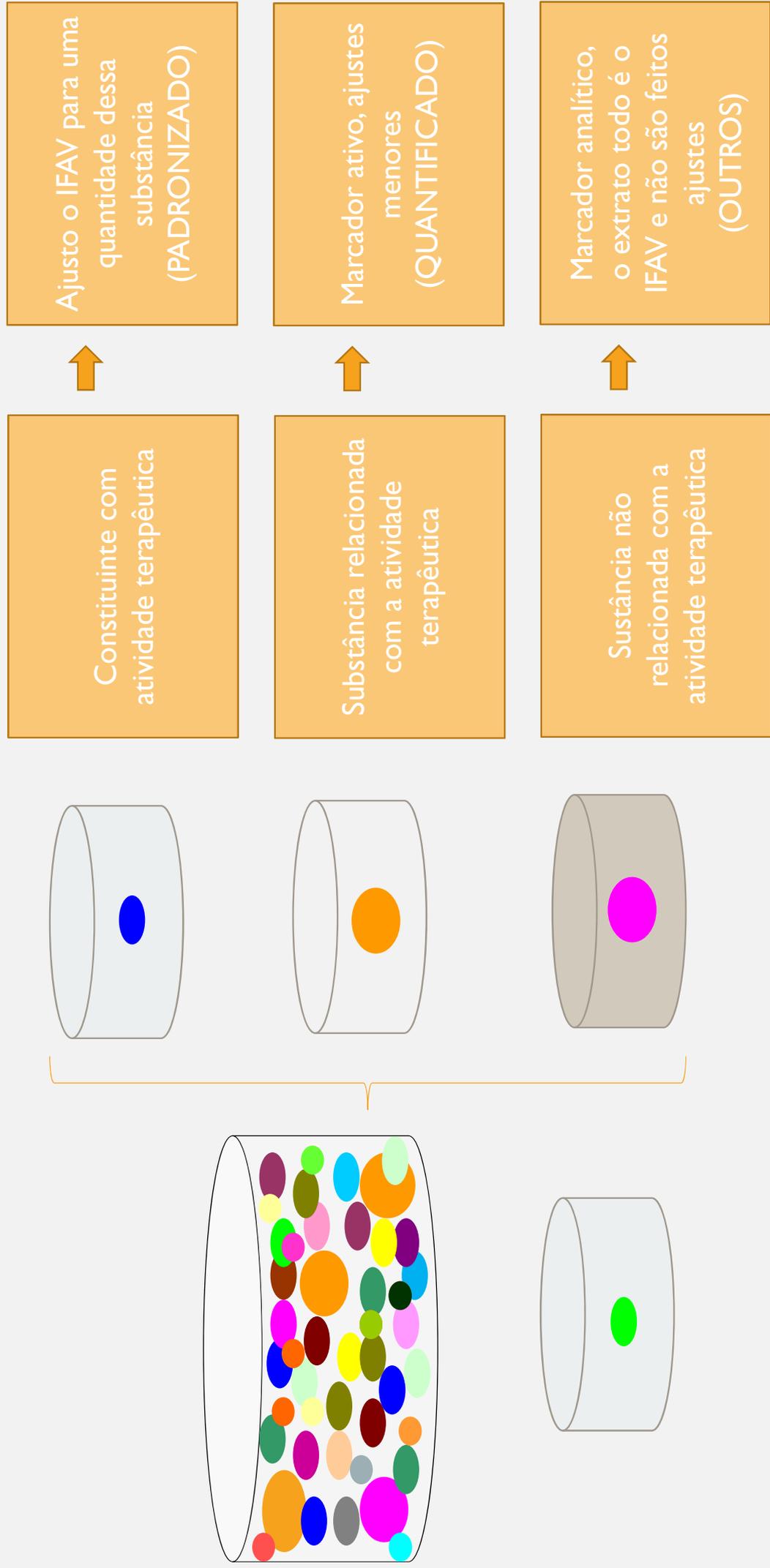
farmacêuticos vegetais sob a ótica do comércio exterior. Revista Fitos; INOVAÇÃO (GESTÃO E CTI EM SAÚDE). Disponível em: https://revistafitos.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/252/html_5. TERRA JUNIOR et al. 2015. Estudo do desempenho comercial dos insumos

IFAV NO BRASIL

Muitas empresas ainda estão distantes desta realidade de uma satisfatoriedade quanto ao cumprimento das BPF, outras estão a caminho e algumas parecem ter estacionado, a ponto de terem suas atividades encerradas, conforme demonstrado nos resultados obtidos, onde 53% das empresas fabricantes de IFAV encontravam-se na situação de insatisfatória/interditada/paralisada, 30,7% em exigência e apenas 15,38% encontravam-se satisfatórias, ou seja, aptas a fabricar (BRANCO, 2015).

A maioria dos IFAV são importados, mesmo com a grande biodiversidade brasileira e as poucas empresas instaladas no Brasil, fabricantes de IFAV, ainda não conseguiram atingir um grau de cumprimento de BPF tal que fosse considerado Satisfatório, chegando ao ponto de algumas terem encerrado atividades em consequência do avanço das normas para registro e concessão de CBPF, independentemente da região brasileira onde se encontram sediadas (BRANCO, 2015).

Controle relacionado com o tipo de derivado



EXEMPLO DE MUDANÇA - ALCACHOFRA

	Controle atual	Controle proposto
Marcaador	Quantificação de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico, uma vez que os estudos clínicos avaliados utilizaram extratos padronizados nesses marcaadores	Ácido clorogênico, marcaador analítico
Variação	24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico. Escolhe-se um valor intermediário \pm 15%	Mínimo de 0,7% de ácido clorogênico
Controle	Não existe em farmacopeia reconhecida	Previsto na Farmacopeia Brasileira e demais farmacopeias reconhecidas
Orientação	Como não há método oficial para a quantificação conjunta dos derivados cafeoilquímicos, necessário validar métodos próprios. Devem ser identificados e quantificados: ácido clorogênico (ácido 3-O-cafeoilquínico); ácido criptoclorogênico (ácido 4-O-cafeoilquínico), ácido neoclorogênico (ácido 5-O-cafeoilquínico), ácido 1,5-di-O-cafeoilquínico, ácido 1,3-di-O-cafeoilquínico, ácido 3,4-di-O-cafeoilquínico; ácido 3,5-di-O-cafeoilquínico e ácido 4,5-di-O-cafeoilquínico, além do ácido cafeico.	Seguir método farmacopeico

Mudança no marcaador opcional

PREVISÃO LEGAL

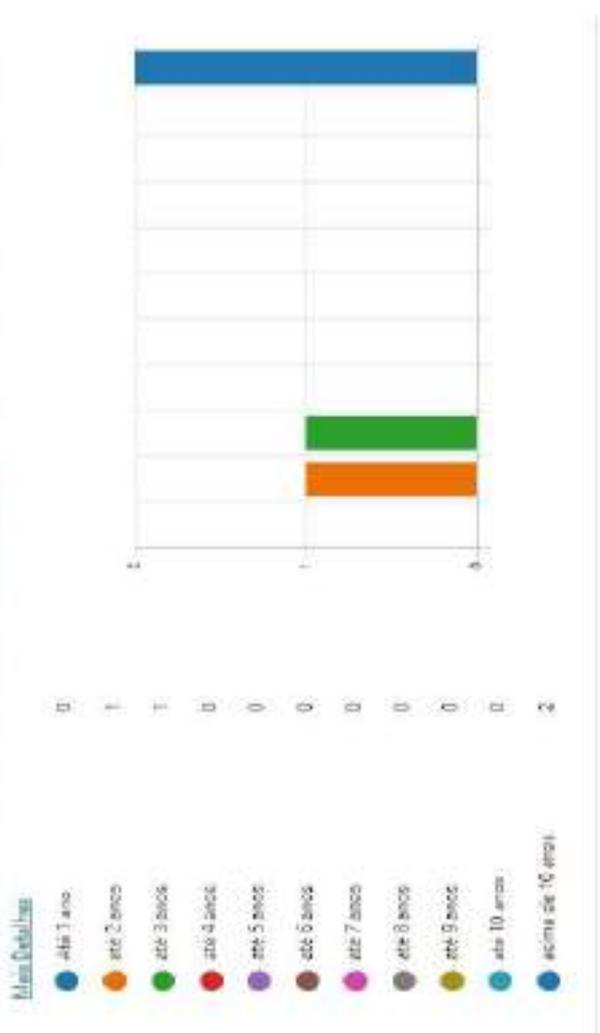
- Segundo a lei nº 5.991/1973:
- *Art. 8º - Apenas poderão ser entregues à dispensação drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos que obedecem aos padrões de qualidade oficialmente reconhecidos.*
- Segundo a Lei nº 6.360/1976:
- *Art. 62. Considera-se alterado, adulterado ou impróprio para o uso o medicamento, a droga e o insumo farmacêutico:*
- *IV – quando suas condições de pureza, qualidade e autenticidade não satisfizerem às exigências da Farmacopeia Brasileira ou de outro Código adotado pelo Ministério da Saúde.*
- Que discussão jurídica pode ser feita nestes pontos?

PREVISÃO LEGAL

- Art. 4º da Lei nº 13.874/2019: “É dever da administração pública e das demais entidades que se vinculam a esta Lei, no exercício de regulamentação de norma pública pertencente à legislação sobre a qual esta Lei versa, exceto se em estrito cumprimento a previsão explícita em lei, evitar o abuso do poder regulatório de maneira a, indevidamente:
 - I - criar reserva de mercado ao favorecer, na regulação, grupo econômico, ou profissional, em prejuízo dos demais concorrentes;
 - II - redigir enunciados que impeçam a entrada de novos competidores nacionais ou estrangeiros no mercado;
 - III - exigir especificação técnica que não seja necessária para atingir o fim desejado;
 - IV - redigir enunciados que impeçam ou retardem a inovação e a adoção de novas tecnologias, processos ou modelos de negócios, ressalvadas as situações consideradas em regulamento como de alto risco;
 - V - aumentar os custos de transação sem demonstração de benefícios;”

IMPACTO PARA FABRICANTE DE IFAV

18. Qual é o prazo previsto pela empresa para implementação das alterações em todos os IFAV?



- 4 respondentes.
- 2 informaram se adequar em até 3 anos.
- 2 informaram precisar mais de 10 anos, um informou que se adequaria em 9 anos, mas entende que precisa de pelo menos 20, o outro informou que não tem ainda cronograma, que ainda avaliam os impactos.

COMENTÁRIOS AO TEXTO

- *Portanto, é essencial que a definição de marcos regulatórios e as decisões acerca de sua abrangência e dos períodos de transitoriedade considerem os aspectos socioeconômicos característicos da realidade do país, tendo em vista o equilíbrio adequado e necessário entre a garantia de segurança, eficácia e qualidade de produtos licenciados e a preservação da estrutura produtiva geradora de emprego e renda.*
- A estimativa é que a proposta favoreça a indústria nacional, foi o informado durante todo o tempo de discussão.
- Como podem nos auxiliar em reduzir o impacto para essas empresas? 20 anos de implementação não é factível.

Alteração na fabricação e especificações

“Entendemos que não há alteração prevista levando em conta as opções citadas acima, uma vez não adicionamos excipientes exclusivamente para fins de ajuste de teor”

“Todos os IFAV citados na resposta 3 precisarão ter seu processo de fabricação alterado e consequentemente será necessário novas validações de processo.”

Mudanças	Para o fabricante do medicamento	Para fabricante do IFAV
Padronizados	- Se quiser, amplia a faixa de IFAV a ser adicionado na fabricação	-
Quantificados	Não vai mais diluir com excipientes, amplia a faixa de especificação	Não vai mais diluir com excipientes, amplia a faixa de especificação
Outros	Vai receber o extrato e proceder à formulação, amplia a faixa de especificação	Extrair o produto conforme método padrão, sem alteração do extrato genuíno obtido, amplia a faixa de especificação

EQUIVALÊNCIA DE EXTRATOS

- O texto já foi discutido em evento público realizado em 29/09/2015.
- Passará por CP quando poderá ser rediscutido.
- São critérios atualmente já empregados, semelhantes aos empregados pela EMA.
- Nos itens classificados como comparáveis, as diferenças devem ser justificadas.
- São critérios mínimos para que se considere o mesmo IFAV.

CRITÉRIOS MÍNIMOS PARA AVALIAÇÃO DE EQUIVALÊNCIA ENTRE DERIVADOS VEGETAIS

Critérios de avaliação	Derivados vegetais outros	Derivados vegetais quantificados	Derivados vegetais padronizados
1. Material de partida (droga vegetal)	Espécie botânica e parte utilizada: Idêntica Qualidade: Comparável		
2. Relação droga: derivado vegetal (rútilo)	Comparável		
3. Quantidade de extrato nativo	Comparável		Variável
4. Quantidade de componentes terpenicamente ativos (%)	Não se aplica	Comparável	Idêntico quanto a quantidade declarada IFAV Comparável quanto a especificação
5. Solvente de extração	Mesmo tipo Polaridade comparável		
6. Excipientes	Comparável quantitativamente e qualitativamente Variável quantitativamente Comparável qualitativamente		
7. Processo de obtenção	Comparável observando qual e quanti Variável com Limites para Padronizados		
8. Substâncias marcadoras	Comparável quantitativamente Idêntico qualitativamente Não se aplica		
9. Perfil Cromatográfico	Comparável		
10. Especificação	Comparável Não deve influenciar no processo de fabricação e na especificação do produto acabado		
Formas farmacêuticas	Comparável		
Dosagem	Comparável		

REGISTRO SIMPLIFICADO

- O modelo atual, se não respeitado pelas empresas a seleção dos extratos utilizados, não garante a segurança e eficácia dos Fitoterápicos.
- *A "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira não especifica o solvente utilizado na obtenção do derivado vegetal a ser empregado na produção do medicamento fitoterápico, como, por exemplo, extrato hidroetanólico, no campo "derivado vegetal". Enquanto a lista não especificar tal informação, cabe ao solicitante do registro avaliar a documentação técnico-científica disponível, a fim de estabelecer o derivado específico a ser empregado na fabricação do fitoterápico. (IN 04/2014).*
- Será avaliado prazo para os produtos em desenvolvimento, conforme proposto no Formulário, mas todos os produtos do RS terão que justificar os extratos selecionados com base na literatura, já que o que se observou é isso não vinha sendo observado.

CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS MARCADORES

- Poderá ser discutida na CP, mas entende-se que a discussão está sendo feita por falta de entendimento dos conceitos.
- Se a mudança favorece a regulação de Fitoterápicos por ampliar as faixas de variação de marcadores permitidas, e isso ocorre especialmente nos IFAV classificados como “outros”, por que buscar aumentar critérios para classificação como “padronizados”?
- Na nova proposta, o “normal” é ser considerado extrato tipo “outros”.

COMENTÁRIOS AO DOCUMENTO

Tornou-se evidente ao longo do tempo que a mera fixação de um marco regulatório mais maduro ou convergente com as experiências internacionais não é suficientemente eficaz para mobilizar investimentos para a pesquisa, desenvolvimento, lançamento de novos produtos e, nem mesmo, para o melhor aproveitamento da biodiversidade brasileira.

O adequado funcionamento do mercado depende, também, da disposição do setor produtivo em se manter encorajado a realizar investimentos que preservem e ampliem as oportunidades, o que está diretamente relacionado com a qualidade das intervenções regulatórias empreendidas no campo sanitário e de outras políticas públicas. É fundamental ter essas reflexões em mente quando se propõe mais uma alteração regulatória que irá impactar principalmente lado da oferta operado pelas empresas.

- Qual a proposta agora, deixar como está?

ALTERAÇÃO NA LEGISLAÇÃO

- 10 anos gastos em discussão.
- Há amplos indícios que o modelo aplicado no Brasil não é o mais adequado para Fitoterápicos - Detalhado no relatório de AIR, que avalia os impactos em todos os envolvidos.
- O novo modelo favorecerá o mercado nacional de Fitoterápicos, conforme informado pelo setor.
- A legislação europeia é o modelo internacional considerado mais avançado em relação à aceitação multilateral de regulação de Fitoterápicos como medicamentos (KNOESS & WIESNER, 2019), sendo já utilizada para CQ em outros países como Austrália, África do Sul e Arábia Saudita.
- Em que ponto se entendeu como não mais apropriada a mudança? O que efetivamente pode ser feito para implementá-la da melhor forma possível para todos?

AGRADECEMOS A ATENÇÃO E COOPERAÇÃO

ATA DE REUNIÃO 2022

Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: Abifina, Abifisa, Abiquifi, Alanac, Sindusfarma, e Sinfar-RJ

SETOR(ES) DA ANVISA: GMESP

LOCAL DA REUNIÃO: videoconferência via Microsoft Teams

DATA:

07/03/2022

HORÁRIO

INÍCIO: 10 horas

TÉRMINO: 12:15 horas

ASSUNTOS TRATADOS:

A GMESP solicitou reunião com as Associações de empresas fabricantes de Fitoterápicos e de IFAV para apresentar a situação atual das discussões de republicação de normativas para Fitoterápicos. O intuito seria discutir os possíveis impactos e tempo necessário para a adequação dos produtos já registrados e em desenvolvimento aos novos conceitos de extratos trazidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, os quais serão incorporados na revisão da RDC nº 26/2014.

A GMESP apresentou brevemente o histórico recente da regulação dos Fitoterápicos e a situação atual do mercado. Em seguida apresentou e comentou resumidamente as respostas recebidas ao Formulário *on line* disponibilizado para que as empresas informassem os prazos necessários para adequação às mudanças propostas. Foram também apresentadas as abordagens pensadas pela área para a adequação dos produtos registrados, conforme apresentação anexa a esta ata.

A GMESP ressaltou a importância das empresas impactadas se envolverem na discussão, entenderem e se planejarem corretamente para a mudança. Informou que toda essa discussão se iniciou antes da abertura do processo regulatório, de modo que haja tempo para o amplo debate, porém, é importante que o assunto seja concluído de modo que se dê prosseguimento ao processo regulatório e não cause mais impactos nos produtos em desenvolvimento. A GMESP ressalta que já faz um ano que está se discutindo esse prazo de adequação, enquanto a mudança de conceitos já é abertamente discutida há pelo menos 10 anos, estando presente em outras normas já publicadas pela Anvisa. Os dados apontam que o impacto da norma é muito positivo no médio e longo prazo, sendo necessário que as empresas entendam a mudança proposta, pois, pelo observado até o momento, entende-se que, mesmo não sendo obrigatória a mudança, ela é tão positiva que, muito provavelmente, será incorporada por todas as empresas num prazo não muito longo.

Após a exposição, foi aberta a palavra para que os representantes das Associações se manifestassem a respeito do tema.

De modo geral, os representantes das Associações informaram ser importante o conhecimento dos dados apresentados, que tentaram promover o entendimento dos seus associados quanto aos novos conceitos, e colocaram que é importante a abertura para discussão da possibilidade de não adequação dos produtos legados, embora entendam que o cenário ideal é o estabelecimento de um prazo adequado para que se tenha um conceito único num futuro breve. Ressaltam-se algumas falas em adição ao já posto acima:

Gislaine Gutierrez informou que entende os impactos das mudanças, porém, se preocupa com a manutenção dos dois conceitos no mercado, o que pode prejudicar o amadurecimento do entendimento dos novos conceitos e a clareza sobre o que seria Fitoterápico no país. Fernando Marcussi comentou que a discussão em cima de um texto de minuta poderia ser mais fácil, que a possibilidade de adequação com prazo para excepcionalidade parece adequado e que se preocupa com a possibilidade de um selo para os produtos já adequados, pois isso poderia confundir a população, que pensaria ser o produto sem selo como inferior ou inadequado para consumo. Marina Moreira colocou que irão levar os dados para discussão com as empresas associadas, pois pode ser um desafio para algumas as adequações. Eliana Bufaino comentou que, conforme percebido pela GMESP, entende que há ainda dificuldade de entendimento dos conceitos e que a correta compreensão deverá facilitar a adequação das mudanças.

Rosana Mastelaro questionou se os prazos seriam diferenciados para fabricantes de IFAV e Fitoterápicos e chamou atenção para os produtos irregulares no mercado, colocando que é importante que haja mais ações quanto à redução do mercado irregular. Luciana Carrasco colocou que a proposta de alteração em 10 anos, juntamente ao tratamento de possíveis excepcionalidades, parece ser um prazo satisfatório e que atende à maioria dos fabricantes de IFAV. Ressaltou também a necessidade de ações no mercado de produtos irregulares. Laerte Dall’Agnol ressaltou a dificuldade de manutenção dos dois conceitos por serem antagônicos entre si e a necessidade de conclusão da mudança de normativa pelo impacto dos produtos em desenvolvimento.

A GMESP esclareceu os pontos colocados, informando que a situação ideal é o ajuste dos produtos já autorizados e em desenvolvimento, com prazo discutido entre a GMESP e os produtores, de modo que se tenha uma conduta isonômica e redução de dúvidas entre todos os envolvidos, porém, após avaliar o impacto informado em algumas empresas, a área tentou buscar alternativas para facilitar a transição entre os dois conceitos. Esclareceu também que a mudança proposta é incorporar na nova norma de registro/notificação de Fitoterápicos os conceitos já presentes na Farmacopeia Brasileira, que estiveram em discussão desde 2015.

A GMESP ressalta que é importante o diálogo entre fabricantes de IFAV e de Fitoterápicos, pois o prazo proposto é de adequação dos produtos, sendo, para isso, necessária previamente a adequação do IFAV. Neste ponto, a GMESP ressalta que, nas informações fornecidas até o momento, não ficou detalhadamente esclarecido quais são as alterações necessárias nos IFAV, conforme detalhado na apresentação, pois as especificações que estão sendo modificadas são obrigatórias apenas para os produtos, e que encontram muitos dos laudos de IFAV com especificações já estabelecidas como “mínimo de”. Estes pontos não foram esclarecidos no formulário *on line* disponibilizado ou em outras informações já apresentadas pelo setor.

Considerando o papel da Anvisa de promotor de políticas públicas e o impacto das ações de regulação na assistência farmacêutica no país, a GMESP vem conversando com especialistas, dentre eles, em controle de qualidade e em legislação sanitária, e, neste sentido, convidou o Dr. Antônio César Mallet para a reunião, de modo a discutir as questões jurídicas relacionadas às mudanças. Dr. Mallet comentou a questão da regulação técnico-científica, mas englobando também a preocupação quanto a sustentabilidade das empresas e os impactos no mercado, que levaram à realização desta reunião para que todos possam discutir juntos as medidas a serem tomadas.

A GMESP ressalta que, como já colocado desde o início da discussão, entende os impactos com as mudanças dos produtos já autorizados, sendo mais importante que reafirmá-los, para a melhor conclusão das discussões, que as empresas impactadas entendam as modificações, propostas pelo próprio setor produtivo, e que tenham ações mais propositivas, com fornecimento de dados detalhados para estabelecimento de prazos e sugestões de ações que possam ser implementadas para facilitar o entendimento dos novos conceitos, e a compreensão da mudança entre todos os envolvidos.

Considerando todo o exposto, a GMESP faz a proposta de adequação dos produtos já autorizados e em desenvolvimento no prazo de 10 anos, havendo a possibilidade de discutir excepcionalidades, desde que considerando aspectos isonômicos. Esse prazo foi estabelecido com base nos dados coletados até o momento na AIR, detalhados na apresentação. Assim, a GMESP solicita que a proposta de prazo seja confirmada com as empresas para que possa ser concluída a discussão para a nova norma.

Alternativamente, se o setor em concordância entender que os impactos das mudanças dos produtos já autorizados for maior do que as vantagens de se ter um conceito único, mais simples, conforme discutido na apresentação, a GMESP solicita que seja apresentada uma proposta técnico-jurídica para manutenção de dois conceitos diferenciados para Fitoterápicos no país. Essa proposta teria que esclarecer como informar à população, prescritores e demais envolvidos, como os produtos atualmente autorizados não seguiriam os conceitos padronizados na norma vigente de registro/notificação/farmacopeia e como atuar para melhor entendimento dos novos conceitos para Fitoterápicos.

PARTICIPANTES:

Ana Cecília Carvalho

David Edgard Pietro

João Paulo Silvério Perfeito

Patrícia Gennari Lemgruber

Raquel Marcolongo

Marina Moreira
Eliana Martino Bufaino
Gislaine Gutierrez
Laerte Dall'Agnol
Luzia Franco
Luciana Carrasco
Tatiana Ribeiro
Fernando Marcussi
Olivia Pinheiro
Liliane Saadi
Rosana Mastellaro
Javier Sanmartin

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

Foi estabelecido o prazo de 30 dias (até 06/04/2022) para que as Associações, após discussão com as empresas associadas, apresentem propostas para abordagem do tema.

OBSERVAÇÕES:

A apresentação realizada na reunião encontra-se em anexo.

REUNIÃO COM ASSOCIAÇÕES DO SETOR PRODUTIVO DE FITOTERÁPICOS E IFAV

GMESP/GGMED/ANVISA

07/03/2022

HISTÓRICO RECENTE

21/01/2021 – reunião com ABIFISA - solicitada implementação da mudança nos conceitos. Discussão retomada considerando:

- a inclusão na FB das definições que embasam as alterações propostas;
- perspectiva de entrada em vigência da 2ª edição do FFFB, em agosto de 2021, já com os novos conceitos;
- o novo registro simplificado, que necessita de alterações pontuais na RDC 26/2014;
- as informações recebidas por contrato OPAS e os comentários recebidos de Associações sobre IN 04/2014;
- o longo histórico de discussão sobre o assunto e o conhecimento acumulado pela equipe técnica; e
- a solicitação de inclusão do assunto na Agenda regulatória da Anvisa 2021-2023;

Foi priorizada a discussão interna de republicação da IN 04/2014, com alterações pontuais na RDC 26/2014.

23/04/2021 e 14/05/2021 - reunião com todas as Associações para discutir as mudanças propostas.

07/05/2021 - Foi pedida realização de AIR por ABIFINA e ABIQUIFI.

Verificada necessidade de aprofundar discussão pelos fabricantes.

ONDE ESTAMOS

- ✓ Finalizando a AIR - avaliação de impactos sobre todos os envolvidos (fabricantes de medicamentos, de IFAV, sociedade, prescritores, SNVS, políticas públicas, laboratórios analíticos, farmácias e distribuidoras, importadoras, tempo da alteração regulatória), dados de literatura, entrevistas com especialistas...
- ✓ Avaliadas todas as informações apresentadas pelo setor produtivo (Fitoterápicos e IFAV), incluindo as informações apresentadas por meio do Formulário *on line* disponibilizado.
- ✓ Resultado positivo previsto com a mudança dos conceitos de fabricação e controle de qualidade, já incorporado em três normas da Anvisa (FB 6, FFFB 2, IN 39/2019).
- ✓ Fechamento dos impactos sobre os produtos já autorizados e em desenvolvimento.

PROBLEMAS NO CQ NO BRASIL

Tendo em vista todo o histórico apresentado, é possível concluir que o marco regulatório fitoterápico brasileiro evoluiu muito, saindo de um contexto precário para um status bem organizado e regulado, o que tem permitido melhorias sensíveis no perfil de segurança, eficácia e qualidade dos fitoterápicos ofertados a consumo no país.

Desse modo, enquanto os requisitos de segurança e eficácia foram sendo alterados para formatos que considerem a tradicionalidade de uso na forma de registro simplificado ou como PTF, representando esforços de estímulo ao mercado, na parte de controle de qualidade a rigidez se manteve e, em alguns aspectos, tem mesmo aumentado representando na prática a grande dificuldade a ser vencida atualmente em termos de registro fitoterápico.

Assim, este aspecto (qualidade) tem se caracterizado, nos últimos anos, como o principal aspecto de indeferimento de processos, sejam de novos pedidos ou de renovações de registro.

(OLIVEIRA, et al. O estado regulatório dos fitoterápicos no Brasil: Um paralelo entre a legislação e o mercado farmacêutico (1995–2015). Vigil. sanit. debate 2016;4(4):139-148).

REALIDADE DO PAÍS

- Controle de qualidade único, diferente de todos os países e mais caro;
- Fitoterápicos mais caros do que em outros países (Não houve redução do valor do mercado - IQVIA, 2021);
- Dificuldade de ter aqui produtos amplamente comercializados em outros países - ex. Produtos de cannabis;
- Baixo número de produtos; alto número de indeferimentos;
- A SE hoje é mais simples que a aplicada na EMA, com a aproximação do CQ, não se poderá mais imputar dificuldades à legislação. Que outros pontos precisarão ser trabalhados para melhorar esses números?

Fitoterápicos	2017	2018	2019	2020	2021
Valores bilhões R\$	2.025	2.168	2.366	2.418	2.616
Unidades milhões	65.731	67.919	69.963	72.668	69.819
					Queda -3,9%

IMPACTOS

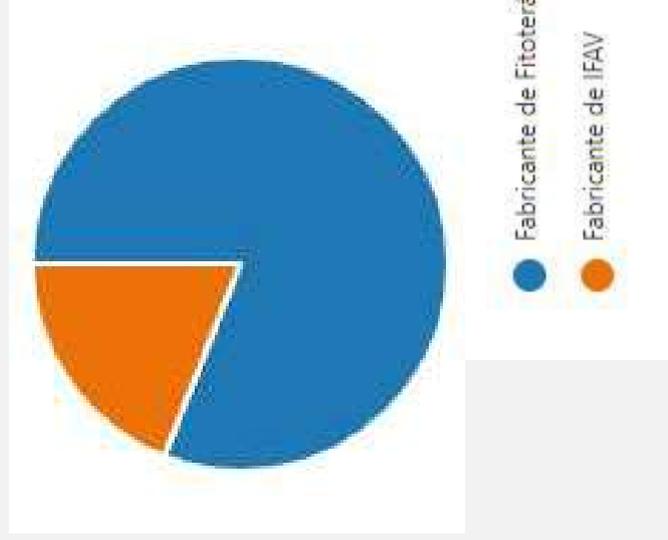
- A legislação europeia é o modelo internacional considerado mais avançado em relação à aceitação multilateral de regulação de fitoterápicos como medicamentos (KNOESS & WIESNER, 2019), sendo já utilizada para CQ em outros países como Austrália, África do Sul e Arábia Saudita.
- Sabemos dos impactos há 10 anos e, por isso, chamamos atenção para este ponto e convidamos todos a pensar juntos.
- Mas a discussão precisa avançar e ser finalizada, impactos nos produtos em desenvolvimento.
- Solicitando subsídios para estabelecimento dos prazos há um ano.

DADOS DO FORMULÁRIO DISPONIBILIZADO

- O formulário, para preenchimento voluntário, ficou disponível no sítio eletrônico da Anvisa no período de 20/08/21 a 20/09/21 (foi pedido prorrogação do prazo inicial de um dia).
- A solicitação de seu preenchimento foi divulgada por meio de diferentes mídias: portal da Anvisa, e-mail às Associações do setor, e divulgação em grupos sociais.
- O formulário serviu também para esclarecer e discutir quais seriam as alterações necessárias e opcionais.
- A notícia com a solicitação do preenchimento foi disponibilizada por meio do link:

[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/disponibilizado-formulario-sobre-fitoterpicos-industrializados.](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/disponibilizado-formulario-sobre-fitoterpicos-industrializados)

DADOS DOS RESPONDENTES

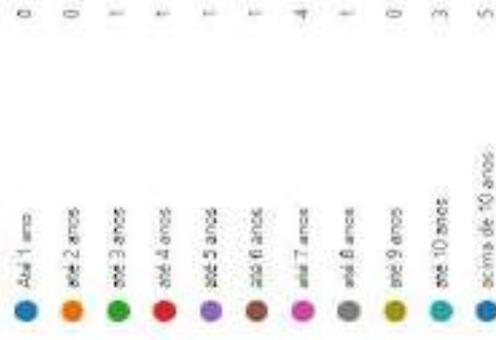


- 24% do total dos fabricantes de Fitoterápicos.
- 40% dos fabricantes de IFAV.
- 52% dos produtos autorizados teriam que ser reajustados.
- Alguns fabricantes de Fito informaram não conseguir dar mais informações por falta de dados dos fabricantes de IFAV.
- Alguns informaram não ter tido tempo para fazer toda a discussão.
- Problemas no entendimento das mudanças.

IMPACTO PARA FABRICANTE DE FITOTERÁPICO

9. Qual é o prazo previsto para implementação, em todos os fitoterápicos informados na pergunta 3, apenas das alterações do tipo "necessárias"?

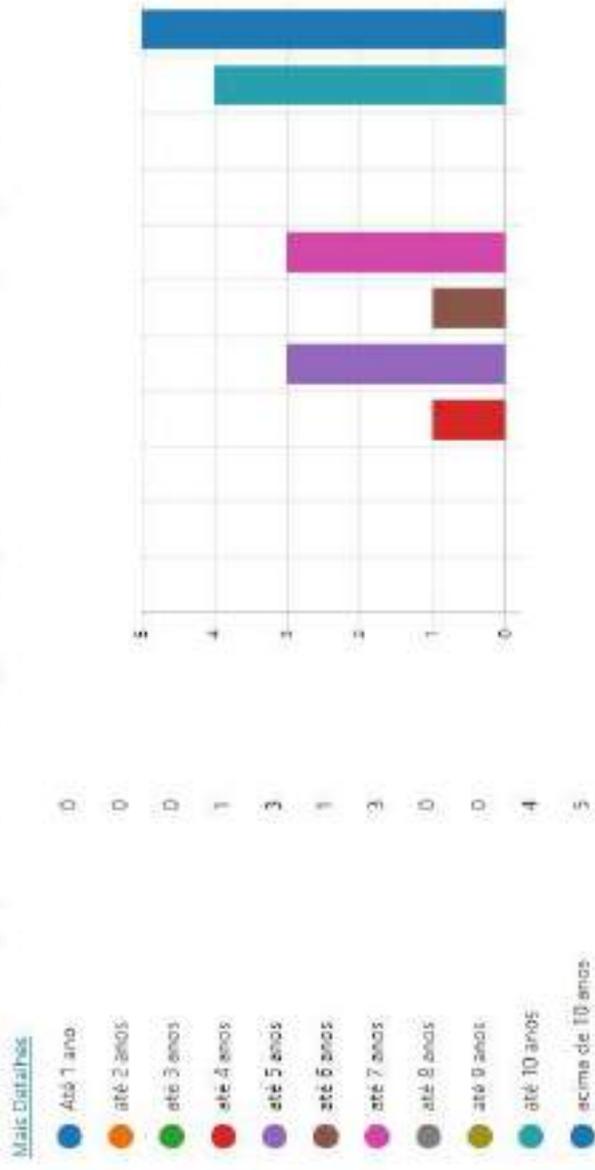
Mais Detalhes



- 71% informaram se ajustar em até 10 anos.
- > de 10 anos: uma informou que precisaria de 13 anos, uma sugeriu o prazo de 20, outra 50, e 2 não especificaram.
- Diferentes números de produtos por empresa.

IMPACTO PARA FABRICANTE DE FITOTERÁPICO

10. Qual é o prazo previsto pela empresa para implementação, em todos os fitoterápicos informados na pergunta 3, das alterações do tipo "necessárias" e do tipo "opcionais"?



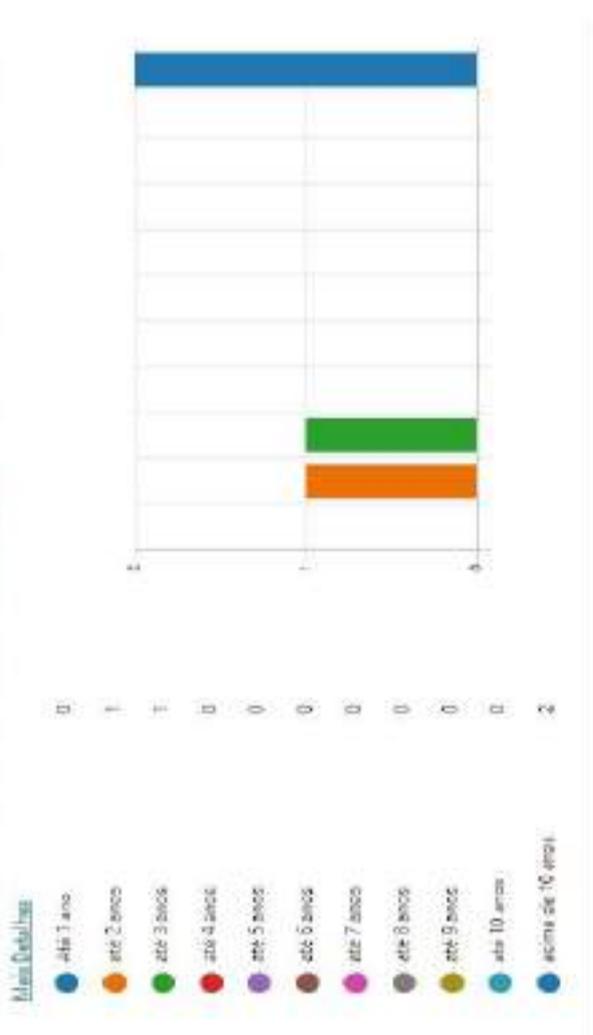
- A adição das mudanças opcionais não muda o cenário (52% informaram interesse).
- Não foram informadas alterações não mapeadas.

PRODUTOS EM DESENVOLVIMENTO

- 9 empresas informaram ter produtos em desenvolvimento (\pm 27 produtos).
- Muitos prazos não detalhados, mais etapas.
- 10 anos suficientes para todas as informações apresentadas.
- Ressalta a importância de finalização das alterações.

IMPACTO PARA FABRICANTE DE IFAV

18. Qual é o prazo previsto pela empresa para implementação das alterações em todos os IFAV?



- 50% informaram se adequar em até 3 anos.
- > de 10 anos: uma informou que se adequaria em 9 anos, mas entende que precisa de pelo menos 20, outra informou que não tem cronograma, que ainda avaliam os impactos.
- Com base nas respostas recebidas, o prazo de 10 anos seria o mais adequado.