

VOTO Nº 237/2024/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.829403/2024-60

Expediente nº 1753885/24-8

Analisa pedido de excepcionalidade da ABRACRO de autorização para realização de pesquisas clínicas iniciadas ou aprovadas pela Anvisa, envolvendo lenalidomida e pomalidomida, medicamentos controlados pela Lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, em centros de pesquisa que ainda não possuem Autorização Especial (AE) ou Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP), estipulando um prazo para que os estabelecimentos obtenham a autorização necessária, a fim de que não haja prejuízo ao tratamento dos pacientes.

Considerando i) a manifestação das áreas técnicas envolvidas; ii) a necessidade de assegurar a continuidade dos estudos já aprovados pela COPEC ou que estejam em andamento, viabilizando assim o tratamento dos sujeitos submetidos à pesquisa; iii) a existência de vários estudos clínicos já iniciados; manifesto-me de maneira favorável à concessão da excepcionalidade em questão pelo período de 9 (nove) meses.

Para viabilizar o seguimento das importações dos medicamentos necessários ao estudo com lenalidomida e pomalidomida, fica autorizado,

excepcionalmente, durante o período de adequação, para o deferimento dos processos de Autorização de Importação para fins de ensino, pesquisa ou desenvolvimento (AIP), que seja aceito o comprovante de protocolo do pedido de inspeção junto à autoridade sanitária competente para fins de emissão de Autorização Especial (AE) ou o comprovante de protocolo de Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP) junto à Anvisa.

Posição do relator: **FAVORÁVEL**

Área responsável: COCIC/GPCON

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. **RELATÓRIO**

Trata-se de análise de pedido de excepcionalidade da ABRACRO (Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica) de autorização para realização de pesquisas clínicas iniciadas ou aprovadas pela Anvisa, envolvendo lenalidomida e pomalidomida, medicamentos controlados pela Lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, em centros de pesquisa que ainda não possuem Autorização Especial (AE) ou Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP), estipulando um prazo para que os estabelecimentos obtenham a autorização necessária, a fim de que não haja prejuízo ao tratamento dos pacientes (SEI 3332539 e 3341175).

Em 02/12/2024, foi conduzida reunião pela Segunda Diretoria com a Associação em comento acerca dos impactos das exigências regulatórias relacionadas às Autorizações Especiais (AE) para centros de pesquisa clínica. Na oportunidade, a ABRACRO contextualizou os impactos das exigências regulatórias, comentou que diversos estudos clínicos foram interrompidos devido à falta de AEs nos centros de pesquisa. A Associação informou que, apesar de constituir uma exigência já de normas anteriores, era desconhecida pelo setor (Ata SEI 3332539).

Em 20/12/2024, nova reunião foi realizada pela Quinta

Diretoria (Ata SEI 3344342), quando a Associação reforçou o pedido de concessão de um período de transição para que os centros, que estão com estudos clínicos em andamento ou aprovados pela Coordenação de Pesquisa Clínica (COPEC), envolvendo medicamentos controlados, consigam agendar a inspeção junto às VISAS locais e, posteriormente, obtenham a Autorização Especial necessária.

Esse é o breve relatório, passo à análise.

2. ANÁLISE

1. A Portaria SVS/MS nº 344/1998 é a norma sanitária que dispõe sobre as medidas de controle para substâncias Entorpecentes, Precursoras, Psicotrópicas e Outras sob Controle Especial. São consideradas substâncias sujeitas a controle especial no Brasil aquelas elencadas nas listas do Anexo I da referida Portaria. A atualização das listas é feita por meio de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, estando a versão vigente e o histórico de atualizações disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/lista-de-substancias-sujeitas-a-controle-especial>.

2. Essa norma e sua Instrução Normativa (aprovada pela Portaria SVS/MS nº 06/1999) regulamentam o comércio, transporte, prescrição, guarda, balanços, embalagens, controle e fiscalização das substâncias sujeitas a controle especial e dos medicamentos que as contenham.

3. Conforme Art. 2º da Portaria SVS/MS nº 344/1988, **para extrair, produzir, fabricar, beneficiar, distribuir, transportar, preparar, manipular, fracionar, importar, exportar, transformar, embalar, reembalar, para qualquer fim, as substâncias constantes das listas do Anexo I e atualizações, ou os medicamentos que as contenham, é obrigatória a obtenção de Autorização Especial concedida pela Anvisa.**

4. Consta do § 4º que as atividades envolvendo produtos controlados somente poderão ser iniciadas após a publicação da respectiva Autorização Especial no Diário Oficial da União. Além disso, determina o § 7º que a Autorização Especial deve ser solicitada **para cada estabelecimento que exerça qualquer uma das atividades com produtos controlados.**

5. No mesmo sentido, a RDC nº 16/2014 (Dispõe sobre os Critérios para Peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE) de Empresas) determina, no Art. 4º, que a Autorização Especial é exigida para as atividades descritas no art. 3º (armazenamento, distribuição, embalagem, expedição, exportação, extração, fabricação,

fracionamento, importação, produção, purificação, reembalagem, síntese, transformação e transporte) ou qualquer outra, para qualquer fim, com substâncias sujeitas a controle especial ou com os medicamentos que as contenham, segundo o disposto na Portaria SVS/MS nº 344/1998 e na Portaria SVS/MS nº 06/1999.

6. Cabe esclarecer que o Art. 8º da Portaria SVS/MS nº 344/1988 apresenta hipóteses de isenção de Autorização Especial para as empresas, instituições e órgãos na execução das seguintes atividades e categorias a eles vinculadas:

I - Farmácias, Drogarias e Unidades de Saúde que somente dispensem medicamentos objeto deste Regulamento Técnico, em suas embalagens originais, adquiridos no mercado nacional;

II - Órgãos de Repressão a Entorpecentes;

III - Laboratórios de Análises Clínicas que utilizem substâncias objeto deste Regulamento Técnico unicamente com finalidade diagnóstica.

IV - Laboratórios de Referência que utilizem substâncias objeto deste Regulamento Técnico na realização de provas analíticas para identificação de drogas.

7. Portanto, estão isentas de Autorização Especial as Unidades de Saúde que somente dispensem medicamentos objeto deste Regulamento Técnico, em suas embalagens originais, adquiridos no mercado nacional. **A realização da atividade de pesquisa clínica envolve a dispensação de medicamentos, mas não se limita a ela, portanto, a condução de uma pesquisa clínica não se confunde com a mera dispensação de medicamentos.**

8. Assim, a isenção de Autorização Especial é restrita e específica à atividade de dispensação realizada na rotina da unidade de saúde. As unidades de saúde, para exercerem quaisquer outras atividades, para qualquer fim, envolvendo produtos controlados - como a condução de pesquisas clínicas -, devem obter a Autorização Especial.

9. Esclarecemos ainda que a Autorização Especial é exigida para realização de qualquer uso do produto controlado, ainda que não se trate do produto investigacional principal.

10. Especificamente no que se refere a estudos e pesquisas envolvendo produtos controlados pela Lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, como lenalidomida e pomalidomida, aplica-se a Instrução Normativa nº 163/2022 (Define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 735, de 13 de julho de 2022, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas,

incluindo testes laboratoriais e ensaios com lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, bem como os medicamentos que as contenham, exceto talidomida).

11. Os artigos 2º e 6º da IN nº 163/2022, abaixo transcritos, reforçam a necessidade de obtenção de Autorização Especial:

Art. 2º Para a condução de ensaios e estudos in vitro no Brasil, durante a fase de desenvolvimento de medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, a empresa responsável pelos estudos deve possuir Autorização Especial, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 1º de abril de 2014, ou norma que vier a substituí-la.

Art. 6º Para a realização de Pesquisa Clínica com medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, no Brasil, os estabelecimentos devem:

I - possuir Autorização Especial, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 2014, ou norma que vier a substituí-la:

a. quando se tratar de Instituições de Ensino e Pesquisa que atuem no âmbito estritamente acadêmico, será necessária Autorização Especial Simplificada, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 659/2022, ou norma que vier a substituí-la;

II - submeter o protocolo de pesquisa à COPEC, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015 ou a que vier a substituí-la, juntamente com as medidas de minimização de riscos:

a. Para os casos em que não houver a obrigatoriedade de submissão do protocolo de pesquisa à COPEC, as medidas de minimização de riscos deverão ser submetidas à GPCON para aprovação;

12. **Assim, a legislação sanitária é clara ao determinar que a Autorização Especial é exigida para a realização de qualquer atividade, para qualquer fim, envolvendo produtos controlados pela Portaria SVS/MS nº 344/1998, observadas as isenções constantes do Art. 8º da norma. Dessa forma, previamente à realização de atividades relacionadas à pesquisa clínica envolvendo**

produtos controlados, deve ser obtida a Autorização Especial junto à Anvisa.

13. No caso específico de instituições de ensino e pesquisa que atuem no âmbito estritamente acadêmico, aplica-se a Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP), nos termos da RDC nº 659/2022.

14. Nos casos em que o estabelecimento que fará uso dos produtos controlados não seja passível de licenciamento sanitário, de acordo com as normativas locais, ainda assim, cabe à autoridade sanitária local realizar a inspeção do estabelecimento para fins de instrução de processo de Autorização Especial, conforme determina o § 2º do Art. 2º da Portaria SVS/MS nº 344/1988, abaixo transcrito:

§ 2º A Autoridade Sanitária local procederá a inspeção do(a) estabelecimento(s) vinculado(s) à empresa postulante de Autorização Especial de acordo com os roteiros oficiais pré-estabelecidos, para avaliação das respectivas condições técnicas e sanitárias, emitindo parecer sobre a petição e encaminhando o respectivo relatório à Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Caso concreto

15. A RDC nº 659/2022 dispõe sobre o controle de importação e exportação de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial.

16. Para a importação com finalidade de ensino e pesquisa de substâncias das listas A1, A2, A3, B1, B2, C3, D1, F1, F2, F3 e F4 constantes do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, bem como dos medicamentos que as contenham, o importador deve obter previamente, junto à Anvisa, a Autorização de Importação para fins de ensino, pesquisa ou desenvolvimento (AIP).

17. Durante as análises de rotina de AIP, a área técnica solicitou às empresas importadoras informações sobre os locais onde seriam conduzidas as pesquisas clínicas e as respectivas Autorizações Especiais (AE) ou Autorizações Especiais Simplificadas para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP). Em resposta, muitas empresas informaram que os centros de pesquisa não possuíam tais autorizações e relataram ainda que os estudos já estavam em andamento e que os pacientes já estavam fazendo uso dos medicamentos controlados, alertando sobre a necessidade de urgência na liberação das importações, a fim de não descontinuar os tratamentos já em andamento.

18. **Atualmente, mais de 20 processos de Autorização de Importação para fins de ensino, pesquisa ou desenvolvimento (AIP) se encontram em exigência devido à não apresentação da Autorização Especial (AE) ou da Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP) para o estabelecimento responsável pela condução da pesquisa clínica. Os processos se referem a estudos clínicos relativos aos medicamentos à base de lenalidomida e pomalidomida, substâncias controladas pela Lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.**

19. Em 02/12/2024, conforme ata constante do Anexo SEI 3332539, foi realizada reunião entre a Anvisa, representada pela Segunda Diretoria, COPEC, GCPAF e GPCON, e a ABRACRO (Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica). Na ocasião, a entidade "contextualizou os impactos das exigências regulatórias, comentou que diversos estudos clínicos envolvendo lenalidomida e pomalidomida foram interrompidos devido à falta de AEs nos centros de pesquisa, uma exigência prevista em normas anteriores, mas, amplamente desconhecida pelo setor, impactando diretamente os pacientes já recrutados, que estão enfrentando a possibilidade de descontinuidade no fornecimento de medicamentos essenciais, afetando diretamente tratamentos em andamento".

20. Posteriormente, a Associação encaminhou a lista dos principais centros de pesquisa impactados (lista não exaustiva), disponível no Anexo SEI 3333282. Entre outras possibilidades, a ABRACRO sugeriu a concessão de um período de adequação, para que os centros possam obter as autorizações necessárias, a fim de permitir a continuidade dos estudos em andamento.

21. Abaixo seguem os Estados onde se localizam os Centros informados pela ABRACRO:

UNIDADE FEDERATIVA	OCORRÊNCIAS
SP	35
RS	9
SC	4
MG	3
BA	3
DF	3
RO	1
CE	2
GO	1

PR	3
RJ	7
RN	1
Total	72

É importante mencionar que o Documento das Américas sobre as Boas Práticas Clínicas da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em seu item 5.4.5, estabelece que o pesquisador, por meio de acordos anteriores com o patrocinador, **deve assegurar a continuidade do tratamento para os sujeitos da pesquisa uma vez que seu envolvimento no estudo tenha terminado, caso sua interrupção prejudique sua segurança dentro das estruturas regulatórias aplicáveis.** ^[1]

Assim o mesmo entendimento pode ser aplicado ao caso em questão por analogia, uma vez que a interrupção prematura do tratamento em estudo pode gerar prejuízo à saúde dos voluntários participantes, como também acarretar a perda de dados já coletados em decorrência de etapas clínicas já conduzidas que, no entanto, não serão finalizadas, suscitando o desperdício de todos os esforços e investimentos aplicados na inicialização desses estudos.

Nos termos da Nota Técnica 65 (3332342) da Coordenação de Controle e Comércio Internacional de Produtos Controlados (COCIC/GPCON), a área técnica sugeriu um prazo de 9 (nove) meses para essa adequação dos centros, uma vez que a concessão da Autorização Especial está sujeita à apresentação do relatório de inspeção emitido pela autoridade sanitária competente, nos termos da RDC nº 16/2014. O prazo sugerido teve como base o prazo concedido às Organizações Representativas em Pesquisa Clínica para regularização destes estabelecimentos em relação à obtenção de AE, situação semelhante ao caso em análise, ocorrida em 2016. Destacam ainda que, caso autorizada a excepcionalidade, essa Coordenação fará as comunicações com as autoridades sanitárias competentes a fim de esclarecer os procedimentos necessários.

Destaca-se que a Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP) destina-se exclusivamente a instituições de ensino superior ou técnico, inclusive suas fundações de apoio, que atuem no âmbito estritamente acadêmico, nos termos da RDC nº 659/2022. Para os demais centros de pesquisa, aplica-se a Autorização Especial (AE), motivo pelo qual os centros em questão devem, de fato, solicitar a emissão de AE.

Por todo o exposto, considerando i) a manifestação das áreas técnicas envolvidas; ii) a necessidade de assegurar a

continuidade dos estudos já aprovados pela COPEC ou que estejam em andamento, viabilizando assim o tratamento dos sujeitos submetidos à pesquisa; iii) a existência de vários estudos clínicos já iniciados; manifesto-me de maneira favorável à concessão da excepcionalidade em questão pelo período de 9 (nove) meses.

Por fim, destaco que haverá um acompanhamento minucioso durante esse período de transição, para que seja avaliado se os centros em questão solicitaram a Autorização Especial, bem como se as VISAs locais adotaram os procedimentos necessários.

3. VOTO

Pelo exposto, voto de maneira FAVORÁVEL à concessão de excepcionalidade para autorização da realização de pesquisas clínicas envolvendo lenalidomida e pomalidomida em centros de pesquisa que ainda não possuem Autorização Especial (AE) ou Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP), estabelecendo um prazo de 9 (nove) meses para que os estabelecimentos obtenham a autorização necessária, a fim de viabilizar o tratamento dos pacientes participantes dos estudos clínicos (SEI 3332539 e 3341175).

Esta excepcionalidade se aplica aos centros de pesquisa clínica que já possuam, até esta data, estudos com lenalidomida ou pomalidomida aprovados pela Anvisa ou, caso não se destinem ao registro de medicamentos, que já possuam projetos de pesquisa aprovados com essas substâncias pelo (s) comitê (s) de ética em pesquisa responsável (is) pela análise do projeto de pesquisa.

Para viabilizar o seguimento das importações dos medicamentos necessários ao estudo com lenalidomida e pomalidomida, fica autorizado, excepcionalmente, durante o período de adequação, para o deferimento dos processos de Autorização de Importação para fins de ensino, pesquisa ou desenvolvimento (AIP), que seja aceito o comprovante de protocolo do pedido de inspeção junto à autoridade sanitária competente para fins de emissão de Autorização Especial (AE) ou o comprovante de protocolo de Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP) junto à Anvisa.

Este é o voto que submeto por meio de Circuito Deliberativo aos demais Diretores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 23/12/2024, às 20:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3342659** e o código CRC **CC4A03BF**.

Referência: Processo nº
25351.829403/2024-60

SEI nº 3342659