

**VOTO Nº 64/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.912696/2021-01

Expediente nº 1010982/22-2

Analisa Projeto de Lei 1613/2021, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Área responsável: GGMED

Relatora: MEIRUZE SOUSA FREITAS

1. Relatório

Trata-se de proposição legislativa que estabelece:

i) Diretrizes e critérios para a incorporação, a exclusão ou a alteração de medicamentos e produtos nos protocolos e diretrizes terapêuticas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec). Destacadamente quanto à avaliação econômica, distribuição processual e publicidade;

“Art. 19-Q.

.....

§ 3º As metodologias empregadas na avaliação econômica a que se refere o inciso II do § 2º deste artigo serão dispostas em regulamento e amplamente divulgadas, inclusive em relação aos indicadores e parâmetros de custo-efetividade utilizados em combinação com outros critérios.” (NR)

“Art. 19-R.

§ 1º

.....

V – distribuição aleatória, respeitadas a especialização e a competência técnica requeridas para a análise da matéria;

VI – publicidade dos atos processuais.

ii) Situações em que o pagamento, ressarcimento ou reembolso seria cabível a despeito de ausência de aprovação pela Anvisa.

“Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”

Parágrafo único. Excetuam-se do disposto neste artigo:

I – medicamento e produto em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia,

a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde;

II – medicamento e produto recomendados pela Conitec e adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública do Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.” (NR)

O Projeto de Lei nº 1613/2021 (1434407) foi aprovado, sem modificações, no Plenário da Câmara dos Deputados e a matéria enviada à sanção presidencial.

2. Análise

Para a primeira situação (i), entendemos que se trata de previsão de fluxo administrativo da Conitec que foge das competências da Anvisa e não temos nada a opor.

Quanto à segunda situação (ii), cria-se exceções à regra geral de pagamento, ressarcimento ou reembolso. Estas exceções permitirão implicitamente a incorporação no SUS de produtos não autorizados pela Anvisa, assim sendo, dizem respeito à atuação desta Agência, considerando que a proposição pavimenta a circulação ordinária de produtos sem o necessário controle sanitário.

A proposição indica que haverá o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento ou produto em que a indicação seja distinta daquela aprovada na Anvisa. Nesse sentido, pelo texto, figura-se implícito a possibilidade de uso amplo de medicamentos e produtos com indicação não aprovada pela Anvisa (uso *off label*), o que corresponde em último caso, a um produto "sem registro". Nessa seara, temos que, atualmente, tal possibilidade somente possui guarida nos termos do artigo 24 da Lei 6360/76: "*Art. 24. Estão isentos de registro os medicamentos novos, destinados exclusivamente a uso experimental, sob controle médico, podendo, inclusive, ser importados mediante expressa autorização do Ministério da Saúde.*", ou seja, o uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro (*off label*) **somente poderia ocorrer quando destinados ao uso experimental**.

Inicialmente, cabe contextualizar que o registro de medicamentos no Brasil tem como base a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e que, desde 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a determinação de suas competências por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, essa atividade tornou-se responsabilidade da Agência. Logo, para que um medicamento, ou qualquer dispositivo médico, venha a ser registrado e comercializado, é necessário que a Anvisa avalie a documentação administrativa e técnico-científica relacionada à qualidade, à segurança e à eficácia do mesmo. Enfatiza-se que a concessão de registro sanitário consiste em ato administrativo vinculado e passivo, isto é, dependente do cumprimento de critérios regulatórios previamente definidos e da prévia solicitação por parte de uma empresa interessada na fabricação e comercialização do produto.

Em linhas gerais, é possível afirmar que o meio legal para a fabricação, a exposição à venda e a disponibilização para uso de certo medicamento é o seu registro. Isto porque a etapa de registro sanitário enseja a validação das informações concernentes ao processo produtivo do medicamento, à sua ação no organismo humano, sua adequação e oportunidade nos usos a que se pretende, e à segurança (a que por vezes a lei se refere como relativa inocuidade, haja vista que riscos são inerentes a qualquer terapêutica) que dele se pode, legitimamente, esperar. Assim sendo, a concessão de registro tem o condão de garantir aos potenciais usuários do medicamento que aquele produto é eficaz, seguro e que sua fabricação cumpre com todos os requisitos garantidores de sua qualidade. Sem a ampla análise pelo órgão regulador, que se dá por ocasião do registro sanitário e eventuais mudanças pós-registro, o preenchimento desses três elementos pode restar deficitária.

De fato, é imprescindível que reste comprovada, em absoluto, a eficácia e segurança de determinado medicamento a fim de que ele seja registrado. É a força da lei, (Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, e suas atualizações), que dispõe:

Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins

de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

...

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;

Tem-se, deste modo, que as condições de uso aprovadas para um determinado medicamento se fundamentam na comprovação científica, por meio de estudos clínicos e não clínicos, de sua eficácia e segurança para o tratamento de certo agravo à saúde. Somente após esse processo, e o subsequente registro do produto farmacêutico, tais condições de uso passam a constar da bula do medicamento, doravante o documento competente para evidenciar suas indicações, contraindicações, advertências de uso e destinações. Nesse diapasão, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC n. 47, de 08 de setembro de 2009, define no inciso II de seu art. 4º a bula como o “documento legal-sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos, para o seu uso racional”. Sua missão, portanto, é instruir ao emprego informado, consciencioso e lúcido dos medicamentos, com vistas a minimizar eventos adversos decorrentes de sua utilização indevida.

Importante frisar que estudos concluídos após a concessão do registro podem ampliar a indicação para outra faixa etária, outra patologia ou até mesmo outra destinação. Neste caso, é necessário que o detentor do registro encaminhe documentação complementar à ANVISA, para avaliação e aprovação, e, posteriormente, alteração em bula caso seja autorizado.

Em seu campo de atuação regulatória, via de regra, a Anvisa, para realizar alterações de bula, necessita de uma solicitação formal da empresa detentora do registro do medicamento contendo todo o racional técnico-científico para tal alteração. Afinal, não há como dissociar a figura da bula, que compõe o registro, do responsável pelo pedido, e, caso seja deferido, do detentor do registro, uma vez que a empresa detentora do registro assume a responsabilidade por garantir a qualidade destes produtos, quando disponibilizados no mercado, assegurando que esses sejam monitorados e adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada.

Corroborar com esse entendimento o disposto no art. 2º da Lei n. 6.360, de 1976:

Art. 2º - Somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir os produtos de que trata o Art. 1º as empresas para tal fim autorizadas pelo Ministério da Saúde e cujos estabelecimentos hajam sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizem.

Feitos esses esclarecimentos iniciais, importante destacar que a recomendação pela Conitec e a respectiva incorporação pelo Ministério da Saúde (MS) em seus protocolos, de medicamentos e produtos em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro sanitário (*off label*) encontra previsão normativa, a despeito de controvérsias regulatórias e jurídicas, nos termos do artigo 21 do [Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013](#), que regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

“Art. 21. Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.”

Entretanto, quando da conversão do PL 1.613, de 2021, em Lei Federal, espera-se significativa alteração do cenário atual, considerando que, em uma leitura mais extensiva, é possível que se interprete a alteração legislativa como uma mudança das disposições legais vigentes, oportunizando um cenário no qual tornar-se-ia ordinária a incorporação e dispensação de medicamentos e produtos para usos não autorizados pela Anvisa, havendo ainda o pagamento, o ressarcimento e o reembolso

destes. Ainda, é razoável crer que, apesar da incorporação de medicamentos *off label* em protocolos clínicos já ser prática da Conitec, tal ação não reverberava em concreta e efetiva implementação dos protocolos, considerando a vedação de ressarcimento, pagamento e reembolso estabelecida pelo inciso I, do artigo 19-T, da Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), vedação esta que não mais vigorará com a efetivação da alteração legislativa ora em espeque.

Convém registrar que o uso *off label* é reconhecido como condição inafastável e necessária à prática clínica, podendo abranger não somente o uso em indicações não autorizadas, mas também em condições outras que as estabelecidas em Bula (doses/regimes posológicos, via de administração, população alvo (adulto/infantil/grávidas), forma de administração, etc.). Por certo, a prescrição, dispensação e uso de medicamentos *off label*, mesmo que em caráter experimental, possui significativo potencial de incremento de riscos à saúde pública, e, nos termos da Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, cabe à Anvisa a regulação, regulamentação, controle e fiscalização de produtos e serviços que envolvam risco à saúde da população.

Importante ponderar que o uso *off label* deve: i) sempre vir acompanhado de sólidas evidências científicas; ii) ter rígido monitoramento clínico; e iii) ser utilizado em casos em que não há opções autorizadas (*on label*) e adequadas para a condição do paciente. A mera permissão de incorporação sem a observância de tais parâmetros tende a resultar em desvirtuamento da prática e em elevado risco da prática. Nesta toada, temos que a própria Lei nº 12.401, de 2011, estabeleceu que o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS deve levar em consideração, **necessariamente**, as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, **acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso**, no caso, a Anvisa.

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

...

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, **necessariamente**:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, **acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso**; (g.n.)

Assim, a leitura do PL e de sua justificativa de se ampliar e legalizar o uso *off label* de medicamentos e produtos pelo SUS permitem inferir que podem não ter sido sopesados todos os impactos quanto à responsabilidade do Estado Brasileiro quanto ao monitoramento e a farmacovigilância decorrentes.

De qualquer forma, é importante apontar que para a segurança do paciente, se faz necessário um rígido controle e monitoramento sanitário, com o estabelecimento de critérios, condições e procedimentos claros e transparentes, não somente seria salutar, como inevitável ao avanço do tema, uma vez que, não raramente, o uso *off label* não está revestido de evidências científicas suficientes, o que resulta elevado volume de eventos adversos. Nesse sentido, faz-se mister que haja rigorosos controles regulatórios e sanitários que protejam a saúde pública de profissionais negligentes e práticas conhecidamente danosas.

Sobre esse aspecto, destaca-se que a norma da Anvisa que trata das Boas Práticas de Farmacovigilância, a RDC nº 406, de 2020, estabelece os requisitos, responsabilidades e padrões de trabalho a serem observados por todos os detentores de registro de medicamento de uso humano distribuídos ou comercializados no Brasil, com vistas ao cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância. A referida Resolução estabelece que o detentor de registro deve apresentar todas as informações necessárias à avaliação minuciosa dos casos individuais, à identificação de Sinais e à identificação de uso *off label*. No entanto, a normativa ainda não trata da responsabilidade pelo monitoramento do uso de produtos não autorizados pela Anvisa, mas cujo uso tenha sido recomendado pela Conitec e incorporado pelo MS. Importante destacar que o uso *off label* incorporado na política

pública de saúde pode tornar o mercado brasileiro menos atraente ou competitivo para indústrias farmacêuticas.

Ademais, em caso de conversão do PL em Lei Federal e aliado ao que dispõe a Lei 6.360, de 1976, há que ser notado que, em se tratando de uma autorização excepcional de uso, em caráter experimental, a ser concedida pela Conitec/MS, o produto assim disponibilizado deverá dispor de claros mecanismos de monitoramento e farmacovigilância previamente estabelecidos pelo MS, considerando que este assumirá responsabilidades até então atinentes ao detentor do registro.

Em termos econômicos e jurídicos, o detentor de registro é o responsável pelo produto, conforme regulamentação brasileira e internacional. Entretanto, questões legais referentes aos critérios de registro, responsabilização por danos e compensação para pacientes deveriam ser avaliados com cautela quanto à ampliação do uso *off label*.

Tendo em vista o disposto, aponta-se que a autorização e incorporação de uso não previsto em bula, sem o respaldo técnico científico obtido no processo regular de aprovação de registro de medicamento no Brasil, pode trazer ônus ao sistema de saúde público e até mesmo às operadoras de planos de saúde, afetando o mercado sanitário de forma drástica.

3. Voto

Pelo exposto, manifesto pelo **veto parcial** (parágrafo único e incisos I e II do artigo 19-T da Lei nº 8.080/73) ao PL 1.613, de 2021, considerando que a imprecisão do objeto e da abrangência do mesmo poderá ensejar supressão/transferência de função regulatória basilar desta Anvisa.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 11/03/2022, às 09:10, 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 **1806714** e o código CRC **70F1C46C**.

**VOTO Nº 107/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**

Processo nº 25351.912696/2021-01

Expediente nº 1023821/22-2

Analisa Projeto de Lei 1613/2021, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

1. Relatório

Trata-se de proposição legislativa que estabelece:

i) Diretrizes e critérios para a incorporação, a exclusão ou a alteração de medicamentos e produtos nos protocolos e diretrizes terapêuticas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec). Destacadamente quanto à avaliação econômica, distribuição processual e publicidade;

“Art. 19-Q.

.....

§ 3º As metodologias empregadas na avaliação econômica a que se refere o inciso II do § 2º deste artigo serão dispostas em regulamento e amplamente divulgadas, inclusive em relação aos indicadores e parâmetros de custo-efetividade utilizados em combinação com outros critérios.” (NR)

“Art. 19-R.

§ 1º

.....

V – distribuição aleatória, respeitadas a especialização e a competência técnica requeridas para a análise da matéria;

VI – publicidade dos atos processuais.

ii) Situações em que o pagamento, ressarcimento ou reembolso seria cabível a despeito de ausência de aprovação pela Anvisa.

“Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”

Parágrafo único. Excetuam-se do disposto neste artigo:

I – medicamento e produto em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia,

acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde;

II – medicamento e produto recomendados pela Conitec e adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública do Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.” (NR)

O Projeto de Lei nº 1613/2021 (1434407) foi aprovado, sem modificações, no Plenário da Câmara dos Deputados e a matéria enviada à sanção presidencial. Desta feita, destaca-se que, nesse momento a manifestação quanto ao projeto deve ser pela **SANÇÃO** ou **VETO (total ou parcial)**, não cabendo mais sugestões ao texto.

2. **Análise e Voto**

Acompanho o voto da Diretora Relatora, VOTO Nº 64/2022/SEI/DIRE2/ANVISA , sei 1806714, pelo **veto parcial** "*parágrafo único e incisos I e II do artigo 19-T da Lei nº 8.080/73*) ao PL 1.613, de 2021, considerando que a imprecisão do objeto e da abrangência do mesmo poderá ensejar supressão/transferência de função regulatória basilar desta Anvisa " e acrescento argumento adicional ao veto parcial nos termos dos pareceres da Procuradoria Federal junto a Anvisa, PARECER n. 00051/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, sei 1804997, e PARECER nº 39/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, sei 1805865.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 11/03/2022, às 21:58, 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 **1808038** e o código CRC **90D64028**.