

## VOTO Nº 38/2019/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.924702/2018-69

Consulta Pública de Proposta de Instrução Normativa que dispõe sobre procedimentos administrativos para apresentação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro ou pós-registro de medicamentos.

Área responsável: GGMED/DIRE2

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema 7.1 – Registro, pós-registro e notificação de medicamentos.

Relator: Alessandra Bastos Soares

### **Relatório**

1. Trata-se de Consulta Pública de Proposta de Instrução Normativa que tem por objetivo estabelecer os trâmites administrativos necessários para a submissão de provas adicionais posteriormente à concessão de registro de novos medicamentos com insumo farmacêutico ativo (IFA) novo no país, para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras ou destinados à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, bem como suas alterações pós-registro relacionadas à inclusão de nova concentração, alteração de posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração e nova indicação terapêutica. Também se aplica à submissão de provas adicionais após aprovação do registro de produtos biológicos novos utilizados no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade.

2. A submissão de tais provas, após aprovação do registro ou alteração pós-registro, é amparada por instrumentos regulatórios já publicados pela Anvisa, contudo o fluxo administrativo para sua concretização é pouco definido e desarmônico. Assim, a publicação da Instrução Normativa agora proposta visa trazer transparência e coesão ao tema.

3. O presente processo fora encaminhado para a Terceira Diretoria em 30/01/2019, com vistas à inclusão de Iniciativa regulatória na pauta de deliberação da Diretoria Colegiada, uma vez que ainda não vigorava a Portaria Nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Anvisa.

4. Por meio do Despacho n. 417/2019/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 0547093), aquela Diretoria considerou a necessidade de ajustes no texto - o que foi prontamente acatado pela GGMED. Não obstante, também enfatizou que a previsão do Termo de Compromisso ocorreria apenas na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 205/2017, não havendo tal previsão nas demais normativas. A este respeito, entende-se que a previsão para apresentação de provas adicionais está determinada para casos específicos de cada RDC aqui apontada, mas não se define o modo para apresentação de tais provas. Portanto, não se

exclui a possibilidade de que possa haver a celebração de um Termo de Compromisso entre a Anvisa e o ente regulado, a semelhança do procedimento adotado por outras Autoridades Reguladoras.

5. Neste sentido, entende-se que o Termo de Compromisso pode ser definido em Instrução Normativa, pois este é o instrumento regulatório que expressa decisão de caráter normativo da Diretoria Colegiada (Dicol) para fins de detalhamento de regras e procedimentos de alcance externo já estabelecidos em RDC.

6. Vale ainda mencionar que, por meio do DESPACHO Nº 43/2019/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 0552289), a GGMED pontua que a ausência de fluxo bem estabelecido não permite a padronização entre as áreas da Anvisa e dificulta a organização dos entes regulados, bem como não estabelece transparência sobre qual é o instrumento adequado apto a viabilizar a apresentação de provas conduzidas *a posteriori*, reduzindo o interesse da Indústria na busca por esta alternativa e, consequentemente, atrasando a submissão de solicitações de registro ou pós-registro de medicamentos.

7. Por fim, ressalto que os presentes autos chegaram a ser encaminhados à Procuradoria Federal junto à Anvisa, contudo, considerando a entrada em vigor da Portaria nº 1.741/2018, esta Diretoria informa que a minuta do instrumento regulatório proposto será submetida à apreciação, para fins de análise jurídica, após a realização da Consulta Pública, tal qual prevê o art. 42 da referida Portaria. Vale registrar que esta opção foi chancelada pela Procuradoria como legítimo juízo de conveniência e oportunidade por parte desta Diretoria (SEI 0568005).

## Análise

8. A título de esclarecimento, passo a citar os instrumentos regulatórios que permitem a submissão posterior de provas adicionais para os casos citados:

Art. 15 da Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017:

Art. 15. Pode ser admitida a apresentação de complementação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro.

Art. 27 da Resolução – RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017:

Art. 27. A empresa poderá apresentar, excepcionalmente, o relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados com vistas a requerer o registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como necessidade médica não atendida

Art. 12, parágrafo 10º, e item 10.2 do Anexo da Resolução – RDC nº 73, de 7 de abril de 2016:

Art. 12.

(...)

Item 10.2. (...) Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados. Para admissão da excepcionalidade descrita, é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. (...)

Art. 12, parágrafo 11º e item 11.1 do Anexo da Resolução – RDC nº 73, de 7 de abril de 2016:

Art. 12.

Item 11.1.(...) Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados. Para admissão da excepcionalidade descrita, é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. (...)

Art. 23 e parágrafos 1º, 2º e 3º deste mesmo artigo da RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010:

Art. 23. Excepcionalmente, a empresa poderá requerer o registro de produto biológico novo utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com estudos clínicos fase II já concluídos e com estudos fase III em andamento, desde que seja demonstrada uma alta eficácia terapêutica ou preventiva e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença.

§ 1º Se o registro for concedido pela Anvisa, a segurança e eficácia deverão ser monitoradas e avaliadas continuamente no Brasil, pelo sistema de Farmacovigilância da empresa detentora, atendendo à legislação vigente.

§ 2º Nos casos previstos no caput deste artigo, além da documentação descrita nas Seções I e II do Capítulo III desta Resolução, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

- I - cronograma de realização e finalização dos estudos clínicos de fase III;
- II - resultados preliminares dos estudos clínicos de fase III, caso disponíveis.

§ 3º Os resultados dos estudos clínicos de fase III devem ser apresentados à ANVISA tão logo estejam disponíveis, conforme apontado no cronograma de realização.

9. Em todos os casos acima, a aprovação do registro ou pós-registro considera que dados clínicos abrangentes podem não ser prontamente obtidos; por exemplo, quando o medicamento se destina a uma doença rara que, por definição, tem uma população alvo pequena, mas é provável que o requerente esteja em condições de fornecer dados adicionais em determinado prazo. Com efeito, tais medicamentos devem demonstrar benefício significativo em relação aos tratamentos existentes ou, ainda, deve ser alternativa no caso de uma necessidade médica não satisfeita porque já não existem tratamentos adequados.

10. A necessidade de apresentação de dados complementares após a concessão do registro ou aprovação de modificação pós-registro, portanto, resulta de dispositivos presentes nas normativas citadas, que preveem que, excepcionalmente, em casos específicos e definidos em cada uma das normativas, podem ser aceitos para fins de comprovação de eficácia e segurança estudos de fase II concluídos, acompanhados de estudos fase III em andamento. No caso específico de registro de medicamentos para doenças raras, também é permitida a apresentação de determinados dados de qualidade por meio de Termo de Compromisso.

11. Assim, diferentemente de um registro “padrão”, concedido após análise de dados completos e abrangentes, o registro e pós-registro de medicamentos concedidos sob as condições previstas pelos dispositivos normativos acima mencionados baseia-se no fornecimento de estudos limitados, ainda em andamento, desde que, por meio deles, já seja possível demonstrar uma relação risco-benefício positiva. Concedido o registro, seu detentor se compromete a cumprir obrigações específicas, entre elas a de complementar os dados em determinado prazo, período em que permanece o monitoramento sobre os produtos no mercado.

12. Tal prerrogativa constitui-se em uma importante ferramenta para estimular acesso antecipado dos pacientes a medicamentos, adiantando a autorização antes da disponibilização dos dados completos. Sem dúvida, uma abordagem tradicional da análise risco-benefício para os medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes poderia impedir o acesso dos pacientes que sofrem com tais patologias a algum tratamento potencialmente promissor, o que corresponderia, em última análise, a negar-lhes o próprio direito fundamental à saúde, corolário do princípio constitucional da dignidade da pessoa humana.

13. Nesse sentido, cumpre ressaltar que as normativas vigentes e apontadas no presente Voto já permitem a apresentação de “dados parciais” no momento do registro ou pós-registro, restando pendente tão somente o estabelecimento do procedimento administrativo para apresentação da totalidade dos dados a posteriori.

14. A título de exemplo, citamos que, entre os anos de 2016 e 2019, a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) aprovou 12 (doze) petições sujeitas à complementação dos dados clínicos após o deferimento do registro ou pós-registro. Atualmente não é fácil rastrear tais situações, porque ainda não há um procedimento administrativo definido para este cenário, nem códigos de assunto específicos. Além disso, o monitoramento do envio, pelas empresas, dos dados complementares obtidos após a finalização dos estudos fica dificultado pela ausência de previsão normativa.

15. Por meio da Instrução Normativa proposta, pretende-se deixar o caminho administrativo claro, bem como permitir o acompanhamento da entrega dos dados para aquelas petições que já se enquadram nas normativas publicadas e para as quais considera-se fundamental que o binômio segurança/eficácia, pilar do instituto dos registros e pós-registros em tela, seja apreciado em consonância com as características próprias das enfermidades aqui tratadas.

16. Entendo, por tais razões, que a proposta de regulamentação da matéria se mostra necessária considerando se tratar de detalhamento de documentos e procedimentos administrativos para dispositivos já previstos em Resoluções da Diretoria Colegiada vigentes.

## Voto

17. Por todo exposto, voto pela aprovação da presente Consulta Pública, com o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da **Proposta de Instrução Normativa que dispõe sobre procedimentos administrativos para apresentação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro ou pós-registro de medicamentos**, conforme Anexo.

Alessandra Bastos Soares  
DIRETORA  
Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Bastos Soares, Diretora**, em 14/05/2019, às 22:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).





A autenticidade deste documento pode ser conferida no site  
<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0573259** e o código  
CRC **8753132C**.

---

**Referência:** Processo nº 25351.924702/2018-69

SEI nº 0573259