

VOTO Nº 184/2020/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.902929/2019-34

Analisa as propostas de **Consultas Públicas para revisão** dos requisitos para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos novos e inovadores da **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017**, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares e **para elaboração d e Instrução Normativa** que dispõe sobre a definição dos códigos de assunto para o protocolo administrativo das solicitações de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados como novos e inovadores.

Área responsável: GESEF/GGMED

Agenda Regulatória 2017-2020: 7.25 - Registro e pós registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos (genéricos, similares e novos)

Relatora: Alessandra Bastos Soares

1. Relatório

Tratam-se de propostas de duas consultas públicas, sendo uma para **revisão dos requisitos para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos novos e inovadores** da **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017**, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares e a outra para **elaboração de uma Instrução Normativa (IN)** que dispõe sobre a definição dos códigos de assunto para o protocolo administrativo das solicitações de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados como novos e inovadores.

Os **requisitos técnicos de qualidade** e os requisitos específicos **para registro de medicamentos genéricos e similares** (Seção III do Capítulo III, Capítulo IV e definições relacionadas a estes capítulos) da RDC nº 200/2017 não foram alterados nesta proposta de RDC e sua revisão está sendo tratada em outro processo regulatório (25351.921742/2020-73), juntamente com a revisão da **RDC nº 73, de 7 de abril de 2016**, que dispõe sobre mudanças pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos. A previsão da consulta pública deste outro processo de revisão é para dezembro de 2020 e a publicação do texto final da revisão da RDC nº 200/2017 aguardará a finalização deste outro processo de consulta pública.

A RDC nº 200/2017 representou um avanço na regulação de medicamentos sintéticos e semissintéticos no Brasil por ter viabilizado o registro de algumas inovações em medicamentos, flexibilizando as provas de segurança e eficácia para o registro de duas categorias: **medicamento com o mesmo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de medicamento novo já registrado; e medicamento com Inovação Diversa.** Estas categorias passaram a requerer manifestação prévia da Anvisa caso a caso quanto à aceitação da via regulatória proposta e das provas de segurança e eficácia a serem apresentadas no Dossiê de Registro.

Entretanto, as demais categorias de **medicamentos novos e inovadores (nova associação, nova forma farmacêutica, nova concentração, nova via de administração e nova indicação terapêutica)** não foram incluídas na flexibilização das provas de segurança e eficácia da RDC nº 200/2017. Sendo assim, para estas categorias, os requerimentos regulatórios são fixos, não sendo possível discutir previamente uma proposta de desenvolvimento clínico alternativa que seja suficiente para comprovar a segurança e eficácia para subsidiar o registro.

Estes requerimentos regulatórios fixos não estão alinhados com a **tendência global** de avaliar se as provas de segurança e eficácia são suficientes para o registro com base nas **características do medicamento** e no seu **risco sanitário**, sem a definição prévia das provas a serem apresentadas. Além disso, dificulta a entrada no mercado de medicamentos, podendo deixar a população **sem acesso a importantes alternativas terapêuticas** que podem resultar em uma maior facilidade de administração, maior eficácia e menos reações adversas.

Sendo assim, o **objetivo da proposta de revisão** dos requisitos para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos novos e inovadores **da RDC nº 200/2017** é flexibilizar a fonte das informações a serem apresentadas para a comprovação da segurança e da eficácia para o registro de medicamentos novos e inovadores sintéticos e semissintéticos, permitindo a utilização de **dados já conhecidos** sobre um determinado Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e evitando a **replicação de estudos** que não sejam cientificamente necessários. Também busca uma harmonização com os requerimentos técnicos internacionais e permite uma maior interação entre o setor regulado e a Agência.

A grande **inovação** desta proposta é a criação de **duas vias de desenvolvimento** para obtenção das informações clínicas e não clínicas que devem ser apresentadas para a avaliação do benefício-risco do registro de medicamentos novos e inovadores: a **via de desenvolvimento completo** e a **via de desenvolvimento abreviado**. Foram elaborados Guias específicos para cada via, os quais descrevem os detalhes dos requisitos de cada uma.

No registro pela **via de desenvolvimento completo** devem ser apresentados estudos que subsidiem a comprovação da segurança e eficácia do medicamento conduzidos pelo ou para o solicitante do registro com o IFA ou com o medicamento que está sendo proposto para o registro, devendo a empresa possuir acesso a todos os dados brutos de todos os estudos apresentados.

No registro pela **via de desenvolvimento abreviado** podem ser apresentadas evidências científicas já disponíveis sobre o IFA ou sobre outro medicamento em substituição à condução de estudos para subsidiar a comprovação da segurança e eficácia do medicamento novo ou inovador que está sendo proposto para registro. A necessidade de novos estudos dependerá da avaliação das lacunas desse conhecimento existente e do impacto das alterações propostas pelo medicamento frente aos dados

disponíveis. Recomenda-se que essas submissões sejam discutidas previamente com a Agência.

A proposta da submissão de registro de medicamentos com base em **vias de desenvolvimento** foi inspirada em modelos já adotados pelas agências reguladoras de medicamentos americana ([U.S. Food & Drug Administration - FDA](#)), europeia ([European Medicines Agency - EMA](#)), canadense ([Health Canada](#)) e australiana ([Therapeutic Goods Administration - TGA](#)).

Com a proposta de **retirada das categorias de registro atualmente previstas na RDC nº 200/2017**, as quais traziam uma rigidez que poderia impossibilitar o enquadramento de medicamentos inovadores, era necessário um instrumento regulatório que não representasse uma barreira regulatória a inovações não previstas. Sendo assim, o **objetivo da proposta de elaboração da Instrução Normativa** é orientar o setor regulado sobre o protocolo administrativo das solicitações de registro, definindo de forma mais clara os códigos de assunto para facilitar este enquadramento. Como podem surgir inovações incrementais que podem não estar previstas atualmente, é mais adequado que este tema esteja regulamentado em IN, cuja alteração possui um procedimento mais simplificado, sem a necessidade de revisão da RDC como um todo.

2. Análise

A [Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976](#), estabelece que nenhum medicamento, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo **antes de registrado no Ministério da Saúde**. Entre as competências atribuídas à Anvisa na sua criação em 1999, o registro do medicamento é o ato por meio do qual ela autoriza a sua comercialização, mediante a avaliação do cumprimento de requisitos que assegurem a eficácia, segurança e qualidade destes produtos.

O registro sanitário prévio à comercialização dos medicamentos é uma medida fundamental para a **proteção da saúde da população** dado que existe um risco inerente ao seu uso. Na década de 1960 no Brasil temos como exemplo a [tragédia da talidomida](#), a qual foi extensamente comercializada e divulgada como inócuas, resultando em mortes e em malformações típicas associadas à talidomida em milhares de crianças.

Este fato mostra a fragilidade da regulação daquela época e, se houvesse o sistema regulatório existente hoje, certamente o resultado teria sido outro. O surgimento de novas tecnologias e o avanço do conhecimento permitem o lançamento de medicamentos novos ou inovadores no mercado para tratar novas doenças ou aprimorar o tratamento de doenças já existentes. Isso reforça ainda mais a importância da Anvisa no **desafio** de avaliar **s e os benefícios conhecidos e potenciais do medicamento**, quando usado para diagnosticar, prevenir ou tratar a doença ou condição clínica identificada, **superam os riscos conhecidos e potenciais dele**.

Desafio também porque ao mesmo tempo em que protege a população, a Anvisa não pode exigir mais do que realmente é necessário para a garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, podendo ser uma **barreira à entrada de medicamentos novos e inovadores no mercado**, os quais, conforme já citado, podem trazer grandes vantagens terapêuticas aos pacientes, menos reações adversas e uma maior facilidade de administração e adesão do paciente ao tratamento.

Atualmente para **os medicamentos novos oriundos do desenvolvimento de**

uma nova molécula nunca comercializada, a segurança e eficácia somente podem ser comprovadas por meio do **desenvolvimento clínico completo**, que inclui estudos pré-clínicos e clínicos Fases I, II e III realizados de acordo com protocolos internacionais, com exceção dos medicamentos para doenças raras, os quais seguem regras específicas conforme [RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017](#). **Para nova associação, nova forma farmacêutica, nova concentração, nova via de administração e nova indicação terapêutica** de um medicamento já comercializado, a segurança e eficácia devem ser comprovadas por, no mínimo, **um estudo clínico Fase III**. Em casos específicos, é possível substituir os estudos clínicos fase III por estudos de biodisponibilidade relativa.

A capacitação do corpo técnico da Anvisa e o crescente conhecimento acumulado *in loco* e sobre o mercado internacional tem permitido avançar na regulação sobre o registro de medicamentos novos e inovadores e concluir que a **lista fixa dos estudos de segurança e eficácia** que tem que ser apresentada, independente da avaliação sobre o uso proposto do medicamento, se o medicamento já está no mercado nacional ou internacional, se tem dados publicados na literatura ou se tem dados de estudos clínicos anteriores, **não é razoável**.

Sendo assim, a proposta busca definir as informações de segurança e eficácia, flexibilizando as fontes de onde essas informações podem ser extraídas e criando um modelo de vias de registro alinhado internacionalmente: a **via por desenvolvimento completo** e a **via de desenvolvimento abreviado**, as quais podem ser utilizadas tanto para o registro de novas moléculas no país, como para o registro de medicamentos inovadores frente a medicamentos já existentes. Para facilitar o enquadramento em cada uma das vias, foi criado um Guia para cada uma delas, os quais serão publicados como **Consulta Dirigida** juntamente com as propostas de consulta pública pelo **prazo de 60 dias**. Estes dois Guias contêm a lista de evidências e modelagens discutidas mundialmente que serão aceitas para a comprovação da eficácia e segurança.

Para a **comprovação da segurança e eficácia para registro de medicamentos novos e inovadores** deverão ser apresentados **relatórios de estudos não clínicos e clínicos** que demonstrem:

- caracterização não clínica farmacológica e toxicológica;
- caracterização clínica biofarmacêutica, farmacológica, de segurança e eficácia;
- racional clínico de desenvolvimento do medicamento;
- contextualização da condição clínica à qual o medicamento se destina;
- avaliação da relação benefício-risco conduzida pelo requerente; e
- plano de gerenciamento de risco.

Na submissão **pela via de desenvolvimento completo**, os dados não clínicos e clínicos deverão ser provenientes de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante com o medicamento ou com o IFA que está sendo proposto para registro, devendo o requerente deter os direitos de referência dos dados e acesso aos dados brutos de todos os estudos apresentados.

Já na submissão **pela via de desenvolvimento abreviado**, os dados não clínicos e clínicos podem ser provenientes de outras fontes que não apenas os estudos conduzidos pelo próprio solicitante do registro. Para aceitação dos dados provenientes de estudos não conduzidos com o medicamento que está sendo proposto para registro, é

necessário que o requerente apresente **estudos ponte** que permitam a **extrapolação dos dados já existentes para o medicamento que está sendo proposto**.

Alguns exemplos de aplicação da **via de registro abreviada** são: novas formas farmacêuticas e novas concentrações de IFAs ou medicamentos já registrados na Anvisa; associações com IFAs de medicamentos já registrados como monodrogas ou registro de monodrogas que já tenham sido registradas em associação; IFA de medicamento já registrado em outra categoria regulatória e que será obtido por via sintética ou semissintética; e IFA inédito no Brasil para uma condição séria debilitante, comprovada a necessidade médica não atendida.

Entretanto, como cada medicamento tem suas especificidades, a proposta prevê que a **escolha da via de desenvolvimento** e a decisão por quais estudos são necessários sejam discutidas com a Anvisa ainda **durante o desenvolvimento do medicamento**.

Ainda, caso as informações apresentadas no dossiê não sejam suficientes para concluir a análise da solicitação de registro do medicamento proposto ou sejam descobertas novas questões que alterem o perfil de segurança e eficácia já conhecido do medicamento, a Anvisa **pode exigir provas adicionais ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia, segurança e qualidade do medicamento** proposto mesmo após a concessão do registro. Pode também solicitar à empresa os dados brutos ou realizar inspeções para verificar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas na condução dos estudos apresentados para subsidiar o registro do medicamento.

Sendo assim, a **proposta de flexibilização regulatória** permite que as provas para a comprovação da eficácia e segurança de medicamentos novos e inovadores sejam avaliadas caso a caso com **base no risco sanitário de cada medicamento**, descrevendo com mais clareza as **provas mínimas necessárias para demonstração de segurança e eficácia de um medicamento sintético ou semissintético**. Permite também uma maior interação entre o setor regulado e a Anvisa para discussão da via de desenvolvimento, do enquadramento mais adequado, ou das provas de segurança, eficácia e qualidade previamente à solicitação de registro, podendo ser utilizadas evidências existentes em dados de literatura e dados de medicamentos já aprovados, racionalizando a condução de novos estudos apenas em casos que sejam de fato necessários.

Neste sentido, esta **nova abordagem regulatória de criação das vias de registro abreviada e completa** se trata de **um aperfeiçoamento regulatório alinhado ao cenário internacional**, estimulando a inovação no desenvolvimento de medicamentos ao permitir a substituição de eventuais estudos por dados já existentes e reduzindo a exposição da população e de animais a medicamentos em estudos não necessários. Isso tudo **sem comprometer a comprovação de segurança e eficácia do medicamento objeto do registro**, uma vez que nas duas vias de registro a avaliação benefício-risco para a conclusão pelo registro do medicamento na indicação pretendida deve ser baseada em uma **análise global das evidências disponíveis** sobre o medicamento.

Cabe ressaltar que ao permitir a substituição da condução de novos estudos por dados já existentes, as propostas podem **reduzir o custo do desenvolvimento de novos medicamentos**, o que pode facilitar o desenvolvimento por empresas de pequeno porte, além da possibilidade de **reduzir o custo para o consumidor**, promovendo um ambiente regulatório **favorável ao desenvolvimento social e econômico**. Isso também pode estimular o desenvolvimento de **novos medicamentos para os quais não havia interesse comercial**, como os medicamentos inovadores para a população pediátrica e doenças negligenciadas e outros que não eram passíveis de enquadramento. Com isso, há o potencial de aumentar a

entrada de novas alternativas terapêuticas no mercado, **aumentando a oferta e a competitividade.**

Como a proposta traz conceitos não aplicados na regulamentação atual, será necessário treinamento e capacitação do setor regulado na elaboração da documentação para subsidiar o registro de medicamentos.

A proposta de IN também vai no sentido de **diminuir a barreira regulatória** ao orientar sobre a definição dos códigos de assunto para o protocolo administrativo das solicitações de registro, **possibilitando o enquadramento de medicamentos inovadores** que não conseguem se enquadrar nas categorias de medicamentos previstas na RDC nº 200/2017. A IN também prevê que estas definições de enquadramento e códigos de assunto seja discutida com a Anvisa previamente à solicitação de registro.

O processo de construção desta proposta complexa foi coordenado **de forma brilhante** pela **Coordenação de Inovação Incremental (COINC)** e foi pautado na transparência, tendo o texto sido bastante discutido com os **agentes afetados e com as áreas técnicas afins dentro da Anvisa**. Foi constituído um Grupo de Trabalho (GT) formado por **20 especialistas** selecionados por meio do [Edital de Chamamento nº 9 de 31 de julho de 2019](#) para a revisão da RDC nº 200/2017. Os representantes do GT foram designados conforme [Portaria nº 1.462, de 30 de agosto de 2019](#) e para garantir a representatividade de todo o setor produtivo, além dos especialistas, também houve a participação de um membro de cada uma das principais associações do setor regulado. Foram realizadas 8 reuniões e o relatório da discussão do GT se encontra no processo SEI 25351.926794/2019-01.

Sendo assim, considerando a importância do registro de um medicamento, bem como a relevância e a necessidade de se manter a **regulação sanitária atualizada e efetiva**, estas propostas são **bastante adequadas** e vão em direção à **convergência regulatória internacional** e à **elevação do padrão de qualidade regulatória da Anvisa** para não representar uma barreira à **necessidade de inovação em medicamentos**, mantendo o acesso da população a medicamentos com comprovação de qualidade, segurança e eficácia.

E ainda, para garantir a efetividade do registro do medicamento, cabe destacar que por mais que todas as provas de segurança e eficácia **atestem no registro que o medicamento é seguro e eficaz**, os dados de segurança têm limitações e no pós-mercado, com o uso no longo prazo e com a exposição de um grande número de indivíduos, podem aparecer **eventos adversos que não foram identificados na etapa de desenvolvimento do medicamento**. Daí a importância do gerenciamento de risco do medicamento pela **farmacovigilância, para garantir que seus benefícios continuem sendo maiores que seus riscos**.

As duas Consultas Públicas pelo **prazo de 60 (sessenta) dias** darão a oportunidade de receber comentários e sugestões do público em geral para qualificar e validar estas propostas. Também está prevista a realização de um *webinar* aberto ao público no dia **16/11/2020**. A data proposta permite que a sociedade tome conhecimento dos textos das propostas e dos guias e esclareça as dúvidas em tempo hábil para a elaboração de contribuições.

Cabe ressaltar que as definições e os requerimentos técnicos relacionados à comprovação de qualidade, assim como os requerimentos específicos para o registro de medicamentos genéricos e similares, não são o foco destas consultas públicas e haverá oportunidade para contribuições no outro processo de revisão que está em andamento.

Voto

Por todo o exposto, **VOTO** pela **APROVAÇÃO** da proposta de **Consulta Pública para revisão** dos requisitos para comprovação de segurança e eficácia de medicamentos novos e inovadores da **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017**, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares e da proposta de **Consulta Pública de Instrução Normativa**, que dispõe sobre a definição dos códigos de assunto para o protocolo administrativo das solicitações de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados como novos e inovadores, ambas pelo **prazo de 60 (sessenta) dias**.

Este é o voto que encaminho à deliberação e decisão por esta Diretoria Colegiada.

ALESSANDRA BASTOS SOARES
Diretora
Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Bastos Soares, Diretora**, em 07/10/2020, às 16:55, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1179070** e o código CRC **ED6F230A**.