

## VOTO Nº 191/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.926153/2021-62

Analisa Abertura de processo regulatório e proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) para alterar, de forma emergencial e temporária, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Área responsável: COPEC/GGMED

Agenda Regulatória 2021-2023: Não é projeto regulatório da Agenda.

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### 1. RELATÓRIO

Trata-se de análise de Abertura de processo regulatório e proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) para alterar, de forma emergencial e temporária, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

### 2. ANÁLISE

Considerando a Declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional pela Organização Mundial da Saúde em 30 de janeiro de 2020 e a declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo coronavírus (COVID-19), declarada por meio da Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020, e considerando a missão institucional da Agência e suas atribuições legais, foi instituído, no âmbito da GGMED/DIRE2, um grupo (Comitê Covid-19) com o objetivo de dar celeridade à disponibilização de medicamentos e vacinas para a população, atuando de forma prioritária na avaliação e autorização para realização de pesquisas clínicas no Brasil.

Além do aumento expressivo do número de pesquisas clínicas para Covid-19, paralelamente, os pedidos de anuência para as pesquisas clínicas para outras doenças continuaram sendo submetidos, inclusive em número maior que em anos anteriores, não obstante o avanço e agravamento da pandemia nesse período. Desde março de 2020, quando se declarou a emergência em saúde pública, até os dias de hoje, foram autorizadas 392 pesquisas clínicas pela Anvisa, sendo 135 (34%) para COVID-19, dentre as quais 22 subsidiaram a autorização de Uso Emergencial e/ou registro das 4 vacinas que se encontram atualmente disponíveis no Brasil, e outras que ainda seguem em estudo. Ainda, nesse mesmo período, foram autorizadas 279 modificações a protocolos clínicos (emendas), sendo 72 (26%) referentes a pesquisas para COVID-19, e 193 petições de alterações que potencialmente

geram impacto na qualidade ou segurança dos produtos sob investigação, sendo 18 (9%) relacionadas a medicamentos e vacinas sob investigação para COVID-19. Paralelamente, 40 pesquisas estão em análise atualmente (em diferentes status: em análise, em exigência, em análise de cumprimento de exigência, aguardando análise de cumprimento de exigência) pela equipe técnica da Coordenação de Pesquisa em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC).

À medida que os esforços dos limitados recursos da área técnica foram sendo concentrados prioritariamente na análise e anuência de pesquisas clínicas para COVID-19, o tempo de espera para manifestação da Anvisa para um grande número de petições de pesquisas clínicas para outras doenças, incluindo doenças não menos graves que a Covid-19, como câncer, por exemplo, ultrapassou o prazo máximo de 180 dias (6 meses), conforme, preconizado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento de pesquisas clínicas no Brasil, algumas delas estão completando 9 meses,.

De acordo com o §3º do Art. 36 da referida RDC, o prazo de 180 (cento e oitenta) para manifestação da Anvisa é aplicável a todas as pesquisas clínicas com desenvolvimento clínico nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos (incluindo vacinas) e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Embora sejam categorizados pela RDC nº 9/2015 como "exceções" essas pesquisas corresponderam a quase metade (46%) das 513 pesquisas clínicas submetidas no ano de 2020, até setembro de 2021. Atualmente, essas petições correspondem ao passivo ("fila") de pedidos de autorização de pesquisa clínica que aguardam a manifestação da Anvisa, totalizando 116 pesquisas clínicas, sendo que 24 estão na fila há mais 180 dias (6 meses) e destas, 10 aguardam a manifestação da agência há mais de 270 dias (9 meses).

As pesquisas clínicas que não se enquadram nos critérios do parágrafo §3º do Art. 36 deverão ser avaliadas em até 90 (noventa) dias corridos, após o recebimento do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), e não havendo manifestação da agência nesse período, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes. Esse dispositivo da norma permitiu que as pesquisas pudessem ser iniciadas mesmo durante a pandemia não sendo afetadas por atrasos resultantes do redirecionamento da força de trabalho da área técnica para a priorização das análises de pesquisas para a COVID-19. No entanto, as pesquisas clínicas autorizadas de acordo com o referido dispositivo corresponderam somente a 13% (53) das 392 pesquisas clínicas autorizadas no período de pandemia.

Adicionalmente, nesse mesmo período, 21% (59) das 279 petições de modificações a protocolos clínicos (emendas) e 33% (64) das 193 petições de alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança dos produtos sob investigação, foram aprovadas nos termos desse dispositivo (liberadas por decurso de prazo). A aplicação do prazo tácito (90 dias) no caso dessas petições secundárias foi recorrente e importante à medida que permite que o maior tempo disponível da área técnica seja dedicado às pesquisas para Covid-19.

Os prazos regulatórios para análise de pesquisas clínicas já eram objeto de constantes questionamentos e cobranças por parte do setor regulado, investigadores e pacientes, que pleiteiam a adequação desses prazos àqueles praticados por outras autoridades internacionais. Os diferentes setores envolvidos em pesquisas clínicas têm se mobilizado para pressionar o parlamento brasileiro para a aprovação do Projeto de Lei (PL 7082/201), que tramita no congresso nacional, cujo último texto aprovado em 3 agosto de 2021 pela Comissão de Seguridade Social e Família prevê o prazo de 60 dias para manifestação da Anvisa, a contar da data de submissão do DDCM (Dossiê de

Desenvolvimento Clínico de Medicamento). O projeto aguarda votação no plenário da câmara dos deputados e a Anvisa se manifestou por meio do Ofício nº 2073/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA, em 15/10/2021, no processo SEI 25351.284662/2017-60.

Nesse contexto, todos os esforços são necessários para implementação de medidas regulatórias alinhadas com as melhores práticas adotadas por autoridades sanitárias internacionais para o enfrentamento dos grandes desafios atuais impostos pela globalização e pelo rápido avanço de novas tecnologias, marcadamente agravados pela crise mundial de saúde pública pelo novo coronavírus, que avança em passos muito mais acelerados que a disponibilidade de recursos financeiros e humanos na maioria das autoridades regulatórias, incluindo a Anvisa.

Diversas autoridades sanitárias internacionais, incluindo a OMS, recomendam às autoridades reguladoras nacionais considerar formas de colaboração aprimorada, inovadoras e mais efetivas com o intuito de fazer o melhor uso dos recursos e dos conhecimentos disponíveis, evitando a duplicação de esforços e concentrando os recursos regulatórios onde mais se faz necessário: Organização Mundial de Saúde (OMS) [*WHO-Working Document- Good Regulatory Practices for regulatory oversight of medicinal products*], a PAHO [*PAHO (2018), Regulatory Reliance Principles: concept note and recommendations*] International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) [[www.icmra.info/drupal/strategicinitatives/reliance/statement\\_portugues](http://www.icmra.info/drupal/strategicinitatives/reliance/statement_portugues)], Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) [*FIFARMA Position Paper Good Regulatory Practices in Latin America*]. Em consonância com o preconizado e recomendado por essas organizações, a Anvisa publicou recentemente a Consulta Pública nº 1039, de 08/04/2021 (25351.906226/2021-08), em que apresenta uma Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada sobre os critérios gerais para o aproveitamento de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente para fins de regularização de produtos sujeitos à vigilância sanitária junto à Anvisa, por meio de procedimento de análise otimizado.

Nesse cenário, a proposta que hora apresentamos, qual seja: Alteração, de forma emergencial e temporária, inclusão de um artigo 36-A à Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que dispõe sobre pesquisas clínicas, para permitir o aproveitamento das análises realizadas por autoridades estrangeiras (membros do ICH) para a ampliação do escopo para permissão de autorização de ensaios clínicos.” tem o objetivo de permitir a aplicação do mecanismo de aproveitamento das análises realizadas por autoridade regulatória estrangeira, desde que figurem como país membro fundador (*Founding Regulatory Members*) ou permanente (*Standing Regulatory Members*) do Conselho Internacional para Harmonização de Requerimentos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) ou pela autoridade regulatória do Reino Unido (MHRA).

Por se tratar de alteração com efeito temporário, e para minimizar o impacto do longo tempo de espera para petições que ainda não completaram 180 dias (cento e oitenta) de espera, e que seguramente completarão esse prazo podendo inclusive ultrapassá-lo sem manifestação da agência, propomos a redução de 180 (cento e oitenta) para 120 dias. Reforçamos que a alteração atingirá somente as pesquisas clínicas que estejam aguardando a manifestação da Anvisa por 120 dias ou mais, e que já tenham sido autorizadas por pelo menos uma autoridade regulatória estrangeira, membro do ICH.

Portanto, o objetivo da alteração proposta é dar celeridade à autorização para início dos estudos que atenderem aos critérios acima descritos, desde que tenham sido autorizados pela instância ética nacional, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e Comissões de Ética (CEPs) locais. Para as petições que se enquadrarem nesses critérios, a Anvisa emitirá o Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), necessário para a solicitação

de importação ou exportação para um ensaio clínico, nos casos de não manifestação da Anvisa sobre o DDCM submetido e o status da petição no Datavisa será atualizado para “Liberado por Decurso de Prazo”, após a devida publicação do processo no Diário Oficial da União (DOU). Todos os demais dispositivos previsto na RDC nº 9/2015 deverão ser cumpridos pelo solicitante/patrocinador, sobretudo no que se refere às Boas Práticas Clínicas (BPC) e monitoramento de todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves, durante o desenvolvimento do medicamento experimental.

Como resultado da alteração proposta, espera-se que de imediato cerca de um quarto (25 petições) das 116 pesquisas clínicas que aguardam manifestação da Anvisa, sejam contempladas, tendo em vista que terão, até o final do corrente mês, alcançado o prazo máximo de 120 dias sem a manifestação da Anvisa. O início dessas pesquisas clínicas poderá ser autorizado, permitindo que os pacientes tenham a chance de acesso a tratamentos inovadores para doenças graves e debilitantes, por vezes sem opções terapêuticas disponíveis.

Como descrito nos incisos I, II, III, IV, VII, Art. 3º da Port. 162/2021, a presente proposta está em consonância com as diretrizes de atuação regulatória baseada no risco sanitário para a proteção da saúde da população, na coerência e convergência regulatórias com autoridades regulatórias e organismos internacionais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), regulação baseada em evidências, tendo em vista tratar-se de medida recomendada e experimentada por outras autoridades (Consulta Pública nº 1.039, de 08/04/2021 (25351.906226/2021-08), além de favorecer à previsibilidade regulatória, à medida que estabelece um prazo máximo para manifestação da agência, além de promoção do ambiente regulatório favorável ao desenvolvimento social e econômico.

A revisão da RDC nº 9/2015 está contemplada no projeto da AR 2021-2023 (Projeto 8.22 - Regulamentação de Pesquisa Clínica no Brasil). No entanto, a alteração proposta neste momento é pontual e temporária (enquanto perdurar a pandemia) e tem o objetivo de atender uma situação de urgência referente às pesquisas clínicas para doenças não menos graves que a Covid-19, mas que pela priorização da análise das pesquisas para Covid-19, aguardam a manifestação da Anvisa por mais de 180 dias.

O não cumprimento dos prazos para autorização de ensaios clínicos tem gerado uma redução na competitividade do Brasil para a condução de pesquisas clínicas, levando à perda de oportunidades de acesso dos brasileiros a novos tratamentos, e prejuízos para o desenvolvimento de pesquisas no país e perdas de relevantes investimentos na área de saúde. Por essa razão, tornou-se urgente a necessidade de se adotar medidas regulatórias para mitigar o efeito negativo da pandemia nos prazos de análise dos pedidos de autorização de ensaios clínicos no Brasil.

A abertura desse processo não impacta no andamento dos outros processos, tendo em vista que embora a revisão da RDC nº 9/2015 seja projeto da AR 2021-2023 (Projeto 8.22 - Regulamentação de Pesquisa Clínica no Brasil), a presente proposta refere-se à uma alteração pontual e temporária, não havendo necessidade de rever o planejamento e atualização de cronograma da revisão da RDC nº 9/2015, que segue em paralelo e dentro do cronograma especificado.

Registro que, dentre as 116 pesquisas clínicas que aguardam a manifestação da Anvisa há mais 180 (cento e oitenta) estão 11 para diversos tipos de câncer. Ainda, pesquisas para: Colite Ulcerativa Ativa Moderada a Grave, Polineuropatia, Diabetes Mellitus Não-insulino-dependente e vacina experimental contra vírus sincicial respiratório (RSV).

As pesquisas clínicas com medicamentos para tratamento de câncer ocupam o primeiro lugar no ranking há alguns anos. Em 2017, por exemplo, essas pesquisas

corresponderam a 40% (74) das pesquisas autorizadas naquele ano. Do mesmo modo, 32% (56) das 173 pesquisas clínicas autorizadas em 2018 foram para câncer, enquanto em 2019, das 221 pesquisas autorizadas, 36% (80) também tinham como objetivo investigar o uso de medicamentos experimentais em neoplasias (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica>).

As estimativas de incidência de câncer no Brasil falam por si só e, além de justificarem a maior frequência de pesquisa clínicas nessa área, demonstram o porquê de esse ser um dos maiores problemas de saúde pública no país. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), entre 2020 e 2022 são esperados 625 000 casos novos da doença por ano no país (<https://saude.abril.com.br/medicina/os-desafios-do-enfrentamento-do-cancer-no-brasil/>).

É justamente aos pacientes com câncer, aos quais as possibilidades terapêuticas podem ter se esgotado, que a participação em uma pesquisa clínica significa ocasião mais que favorável, pois além de vislumbrar uma nova chance de cura ou controle da doença, serão acompanhados minuciosamente por uma equipe multiprofissional preparada e extremamente criteriosa. Portanto, a possibilidade de utilizar um medicamento novo que está sendo amplamente monitorada e que ainda não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) é um grande diferencial para todos os pacientes oncológicos e para os demais pacientes com outras doenças tão graves quanto o câncer, diante da possibilidade de participarem de um estudo clínico. Portanto, a participação em pesquisas clínicas é uma oportunidade de o paciente ter acesso a tratamentos inovadores para doenças graves e debilitantes, por vezes sem opções terapêuticas disponíveis, ou indisponíveis no SUS.

Assim, trata-se de uma situação urgente tendo em vista o papel institucional da Anvisa na promoção da saúde da população de maneira que a não atuação da agência em tempo oportuno implicará na perda de oportunidade dos pacientes, acentuando ainda mais as desigualdades de acesso às opções terapêuticas, além de impedir a realização de pesquisas clínicas no país e, conseqüentemente, o progresso da prática clínica e o desenvolvimento dos sistemas de saúde e a oferta de novos medicamentos ou novas terapias, produtos biológicos, incluindo vacinas, essenciais para melhorar a saúde e o bem-estar da população. Ainda, caso não haja a atuação da Anvisa, as pesquisas clínicas deixarão de ser conduzidas no país em virtude do não cumprimento do disposto no Art. 36 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015. A manutenção do prazo de 180 dias possibilitará o aumento do número de pesquisas clínicas sem a manifestação da agência e, portanto, impedindo a oportunidade e/ou chance de acesso da população brasileira aos novos tratamentos. Importante ressaltar que as pesquisas clínicas são, em sua maioria, globais, de modo que se tornam competitivas entre países. Assim, os países que saírem na frente poderão alcançar o número de participantes planejados em detrimento dos demais países que não conseguirem dar as respostas em tempo hábil/oportuno.

Nesse contexto, com base nas diretrizes e procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como previsto na Portaria nº 162 de março de 2021 e em cumprimento à Orientação de Serviço nº 96/ANVISA de 12 de março de 2021, sobre o fluxo e recomendações para a elaboração e a deliberação de instrumentos regulatórios, a presente proposta será dispensada excepcionalmente da realização da Análise de Impacto Regulatório (AIR), nos termos do Art. 18 da Portaria nº 162/2021, bem como, da dispensa de consulta pública, nos termos dos incisos I e II do artigo 39 da mesma portaria. Por esta razão, a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED/DIRE2) assume o compromisso de realização de Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (M&ARR) referente à RDC proposta, no prazo de 3 (três) anos, a contar da

entrada em vigor do ato normativo, conforme requerimento da supracitada Portaria. Ressalta-se que a alteração proposta terá vigência enquanto perdurar a pandemia.

Ainda, informo que a proposta foi apreciada pela Procuradoria Federal junto à Anvisa que se manifestou nos termos do PARECER n. 00176/2021/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, que concluiu conforme se segue:

31. Ante o exposto, conclui-se que a proposta analisada encontra suporte jurídico, ao que se opina favoravelmente ao prosseguimento da marcha processual regulatória, com a observância das recomendações feitas no corpo deste Parecer.

As recomendações culminaram em uma nova estrutura visando conferir maior clareza ao setor regulado, sem alteração significativa de mérito. Nessa direção, alguns pontos convêm serem destacados: i) aplicação da proposta aos DDCMs já protocolados; ii) exclusão de DDCMs de vacinas do escopo da alteração; iii) previsão da documentação a ser apresentada para fins de comprovação de aprovação por autoridade estrangeira; iv) extensão da vigência por 120 após o fim da Emergência em Saúde Pública de Interesse Nacional.

Assim sendo, sigo para o meu Voto.

### 3. VOTO

Voto pela APROVAÇÃO da Abertura de Processo administrativo regulatório e Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), para alterar, de forma emergencial e temporária, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e dispensa de Consulta Pública (CP), em função do enfrentamento de situação de urgência.

É o que submeto à deliberação pela Diretoria Colegiada.

**Meiruze Sousa Freitas**

Diretora

Segunda Diretoria / Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/10/2021, às 17:05, 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](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 **1651067** e o código CRC **532B7CA3**.