



VOTO Nº 152/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.913136/2021-65

Analisa a Abertura de processo regulatório e proposta de Consulta Pública de Resolução de Diretoria Colegiada -RDC para instituir Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos,

Área responsável: GQMED/GGMED

Agenda Regulatória 2021-2023: 7.25 - Registro e pós registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos (genéricos, similares e novos)

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação e proposta de Consulta Pública oriunda da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) que visa atender o estatuto procedimental do Conselho de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (*International Council for Harmonization – ICH*), especialmente o guia Q12, que trouxe considerações importantes para o manejo de mudanças dos requisitos da qualidade físico-química e microbiológica, desempenho e fabricação, o CMC (*Chemistry, Manufacturing and Controls*) referente às modificações pós-registro, tornando a atuação regulatória mais preditiva e eficiente.

Importante, pontuar que o ICH é uma iniciativa que reúne autoridades regulatórias e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos. É o principal Fórum de elaboração de Guias para a regulação de medicamentos do qual a ANVISA se tornou membro oficialmente em novembro de 2016 e participa também como membro do Comitê Gestor do Conselho.

O desenvolvimento de novos Guias está ancorado em um procedimento formal do Conselho, onde todos os passos estabelecidos deverão ser seguidos pelos membros reguladores, contribuindo com o alinhamento e convergência da legislação brasileira às melhores práticas internacionais sobre a regulação de medicamentos.

Neste contexto, trago para a apreciação desta Diretoria Colegiada a proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação e proposta de Consulta Pública de Resolução de Diretoria Colegiada para instituir Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos que visa dar continuidade à implementação do Guia ICH Q12, buscando harmonizar os requisitos regulatórios nacionais com mercados desenvolvidos.

Cabe destacar que a ANVISA vem participando das discussões desses Guias, desde antes de se tornar membro efetivo do ICH e agora passados quase 5 (cinco) anos, discutimos e implementamos 4 dos 5 Guias de nível 2, com prazo para implementação obrigatória até novembro de 2021.

Isso posto, passo a discorrer sobre a proposta de Consulta Pública que deliberaremos nesta reunião.

Atualmente, as Autoridades Reguladoras têm dificuldades em atender a demanda contínua e crescente de análise das mudanças Pós-registro, cujos requisitos regulatórios podem impedir o desenvolvimento tecnológico do setor farmacêutico. Ademais, podem implicar em desafios logísticos para as empresas, em especial multinacionais. Esse cenário, portanto, traz desafios tanto para o regulador quanto para a cadeia produtiva de medicamentos. Ainda, pode impactar na garantia do acesso da população a medicamentos com qualidade, segurança e eficácia, bem como aumentar o risco de desabastecimento de medicamentos no Brasil, em especial, aqueles produzidos em outros países.

Oportuno falarmos da responsabilidade dos fabricantes e dos detentores de registro na garantia da qualidade dos medicamentos por eles ofertados, e que a Anvisa vem exigindo aumento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Em especial, posso citar a exigência da avaliação e gerenciamento de riscos durante o processo de produção, o que culminou com a adoção de novos marcos regulatórios. Em 2019, isto gerou grande modernização dos instrumentos regulatórios e dos processos de trabalho. Como resultado, a Agência atualizou as normativas relacionadas às Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e de Laboratórios de Saúde Pública, além da intensificação do trabalho de auditoria das Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais. Ainda, em Outubro de 2019, a Agência recebeu os inspetores do PIC/S, com o objetivo de certificar que o processo de inspeção brasileiro é equivalente aos dos demais países integrantes da cooperação, resultando em 2020, com a aprovação da Agência a membro do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S.

Por meio dessa Consulta Pública, o setor regulado e a sociedade terão a oportunidade de avaliar o texto e apontar as melhorias e os impactos negativos ou positivos trazidos pela proposta de Resolução da Diretoria Colegiada. As contribuições recebidas auxiliarão, em especial, na adequada implementação do item 4 do Guia ICH Q12.

O prazo proposto para o envio das contribuições é de 45 (quarenta e cinco) dias, aliado às necessidades específicas inerentes ao trabalho de compilação das contribuições pelas áreas técnicas da Anvisa.

2. **Análise**

Melhorias relacionadas à qualidade, segurança e eficácia, inovações tecnológicas, razões econômicas, ou mesmo atualizações regulatórias podem impactar nas modificações do registro de um medicamento no Brasil. As diretrizes para a realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de medicamentos estão apoiadas na RESOLUÇÃO RDC nº 73, de 7 de abril de 2016.

A edição desta Resolução foi alinhada aos Guias Internacionais das principais agências reguladoras, principalmente *European Medicines Agency (EMA)*, *Health Canada* e *Food and Drug Administration (FDA)*. O objetivo da escrita foi otimizar a força de trabalho, já escassa nas análises de petições pós-registro, e aumentar o número de mudanças auto avaliáveis (implementação imediata). Conseqüentemente, essa proposta também reduz o tempo para implementação de todas as mudanças pós-registro e disponibilização dos medicamentos ao paciente .

Com isso, o Histórico de Mudança do Produto (HMP) consolida-se e, ainda, institucionaliza-se o Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) como instrumento fundamentador do processo de tomada de decisão. O PATE promove uma avaliação integral e crítica do dossiê técnico, ponderando-se eventuais impactos qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Ao emitir o referido parecer, a empresa avalia criticamente as alterações pleiteadas, com suas devidas provas, numa lógica de responsabilização compartilhada, não mais se figurando como ente passivo no processo de regularização sanitária. Mecanismos de autoavaliação resultam em processos significativamente mais eficientes. Outras autoridades, como a Agência Reguladora Europeia (*European Medicines Agency – EMA*), requerem a instrução de relatório técnico de avaliação da petição submetida. A prática é comum e fortalece o gerenciamento dos riscos e controles das mudanças, coadunando com a cultura da garantia da qualidade e fortalecendo as ações de boas práticas de fabricação.

Adicionalmente, a referida RDC também prevê sanções, caso implemente alterações não permitidas, sem prévia autorização ou quando verificada irregularidades nas modificações que são protocoladas sob o rito das petições de implementação imediata.

Informo que a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos já iniciou a revisão da Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 73/2016 e este Piloto, em discussão, trará subsídios essenciais para esse propósito. Além disso, esta proposta configura um movimento importante para a implementação do guia ICH Q12. No momento, de enfrentamento de questões relacionadas à pandemia, esta se mostra uma ferramenta importante para algumas alterações pós registro, como inclusões de locais de fabricação para aumento da produtividade ou mudanças relacionadas a embalagens/acondicionamentos. Não obstante, conforme alertado no DESPACHO Nº 893/2021/SEI/GGFIS/DIRE4/ANVISA da Gerência Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária, as discussões sobre o guia ICH Q12 no âmbito do PIC/S devem ser consideradas nessa proposta de Resolução, bem como outras considerações no âmbito das ações de BPF.

Concordo com a sugestão da área técnica sobre a dispensa de análise de impacto regulatório (AIR), pois está fundamentada no item "e" - convergência a padrões internacionais conforme art. 18 da [Portaria nº 162/2021](#).

Ademais, a Agência possui 48 (quarenta e oito) representantes em 26 (vinte e seis) Grupos de Trabalho (GT) e 3 (três) Grupos de Discussão de Especialistas do ICH, que discutem importantes temas técnicos relacionados ao desenvolvimento e registro de medicamentos com eficácia, segurança e qualidade. Lembro que esta Agência, também pode, propor tópicos para discussão sobre temas prioritários para o registro de medicamentos no Brasil.

Assim, a participação da Anvisa favorece o alinhamento brasileiro às melhores práticas de controle de qualidade, eficácia e segurança na produção de medicamentos, uma vez que há convergência de seus requisitos regulatórios com mercados desenvolvidos, contribuindo para a ampliação da participação do Brasil no mercado global de medicamentos, fortalecendo o reconhecimento nacional e internacional da Autoridade Regulatória Brasileira.

A implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro configurará uma ferramenta regulatória proposta pela detentora do registro e avaliada pela ANVISA, com objetivo de dar previsibilidade sobre as provas necessárias e ao tipo de peticionamento para futuras mudanças pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos.

Por fim, esclareço que o Piloto não se propõe em afastar ou provocar a perda do controle sobre as mudanças. É necessária a manutenção da vigilância das alterações, uma vez que essas podem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, podendo resultar em ameaça à segurança do paciente. Nesta primeira ação, a proposta, ainda mantém a decisão administrativa da Agência, limitada a determinado(s) tipo(s) de mudanças pós-registro previstas na Resolução RDC 73/2016 e também a uma determinada lista de produtos, permitindo a reclassificação de mudanças que, atualmente, aguardam análise para a categoria de implementação imediata, mediante apresentação e anuência prévia de protocolo de mudanças pós-registro.

Com essa proposta, após submissão do protocolo, a empresa deve aguardar análise e manifestação favorável da ANVISA para sua implementação, não sendo permitida realização de mudanças baseadas em protocolo que não tenha sido expressamente aprovado. A petição de submissão do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) não é sujeita a aprovação condicional nem a aprovação tácita.

Antes de proferir meu voto, faço meus agradecimentos à Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, em especial o Gerente da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED), o servidor Raphael Sanches Pereira.

3. **Voto**

Em conformidade com o exposto, VOTO pela APROVAÇÃO da Abertura de processo regulatório e Consulta Pública, por período de 45 (quarenta e cinco) dias, de Resolução de Diretoria

Colegiada -RDC para instituir Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos (SEI 1579335).

É esse o meu voto que submeto para apreciação.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 30/08/2021, às 15:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1575903** e o código CRC **1F30FFF7**.