

VOTO Nº 62/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.940276/2020-25

Analisa a **Consulta Pública** da alteração da resolução RDC nº 191/2017, que estabelece mecanismos de controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha; a **Consulta Pública** da Instrução Normativa que define as indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida autorizadas pela Anvisa, de acordo com a RDC nº 191/2017; e a **Consulta Pública** da Instrução Normativa que define, de forma complementar à RDC nº 191/2017, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e medicamentos que a contenham.

Área responsável: Gerência de Produtos Controlados - GPCON / GGMON / DIRE5

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema - 1.16. Controle da lenalidomida e medicamentos que a contenham.

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Inicialmente esclareço, que este voto contempla a apresentação das minutas de **Consulta Pública** da alteração da resolução RDC nº 191/2017, que estabelece mecanismos de controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha; a **Consulta Pública** da Instrução Normativa que define as indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida autorizadas pela Anvisa, de acordo com a RDC nº 191/2017; e a **Consulta Pública** da Instrução Normativa que define, de forma complementar à RDC nº 191/2017, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e medicamentos que a contenham.

Para contextualização dessas propostas é sempre importante esclarecer que a lenalidomida é uma molécula que possui indicação, em combinação com a dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado (MMRR) que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento. A formulação é indicada também para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões recorrentes decorrente de síndrome mielodisplásica (SMD) de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

Por ser similar à talidomida, um conhecido teratígeno usado no tratamento de pessoas com hanseníase, mas que pode provocar malformações congênitas graves com risco à vida, a lenalidomida implica em riscos. Por esse motivo, foi publicada em 2017 a Resolução RDC nº 191, que estabelece mecanismos de controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha, especialmente quanto aos procedimentos de prevenção da gravidez de modo a minimizar os riscos à saúde.

O arcabouço de controles apresentado pela RDC nº 191/2017 está sob a responsabilidade da empresa detentora do registro de medicamento à base de lenalidomida. Nesse rol estão :

- a necessidade da existência de um programa de prevenção à gravidez (PPG);
- a obrigatoriedade do uso de equipamentos de proteção individual e coletiva para a fabricação do medicamento;
- necessidade do cadastramento de estabelecimentos dispensadores, prescritores e pacientes, além do atendimento das demais disposições da Portaria nº 344/98.

Dessa forma, o fato de ser obrigatório ao detentor de registro cadastrar estabelecimentos e prescritores do medicamento, faz com que o detentor de registro tenha controle total da destinação do produto comercializado por ele. Atualmente, existe apenas um medicamento à base de lenalidomida registrado no Brasil (REVLIMID).

Sendo este o contexto atual do medicamento à base de lenalidomida, passo a minha análise.

2. Análise

Para esta análise, importante salientar que para o desenvolvimento de um medicamento é necessário realizar ensaios *in vitro* e a legislação vigente estabelece que para o registro de medicamentos genéricos e similares é necessário apresentar resultados de estudos de Equivalência Farmacêutica e estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência compatíveis com o medicamento comparador. Além disso, considerando o risco inerente à lenalidomida, faz-se necessário estabelecer requisitos claros e específicos de controle, monitoramento e segurança que devem ser seguidos por esses estabelecimentos.

Ademais, para desenvolver a versão genérica de qualquer produto, deve-se seguir as normativas vigentes para essa finalidade. A resolução RDC nº 35/2012, alterada pela RDC nº 290/2019, regulamenta a aquisição de medicamento de referência para a realização de estudos comparativos para registro de medicamentos genéricos. A referida que estipula que:

Art. 8º Para a realização das provas de equivalência farmacêutica e bioequivalência/biodisponibilidade relativa, **os medicamentos de referência deverão ser adquiridos em território nacional**, salvo se forem atendidos os requisitos do art 9º, garantindo-se sua identificação através de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle. (grifo nosso)

Art. 9º As empresas detentoras do registro de **medicamentos de referência que não estejam disponíveis no mercado nacional deverão disponibilizá-los para aquisição pelos interessados por meio de um distribuidor/estabelecimento comercial autorizado**. (grifo nosso)

Atualmente a RDC nº 191/2017 não estabelece de forma clara os requisitos que devem ser atendidos por empresas interessadas no desenvolvimento de medicamentos à base de lenalidomida e por Centros de Equivalência e de Bioequivalência /

Biodisponibilidade relativa, assim como não indica de forma clara quais são os controles e procedimentos que devem ser realizados por esses estabelecimentos, de modo a minimizar os riscos relacionados a essa substância.

Considerando que esses estabelecimentos não são dispensários de medicamentos e também não se enquadram no Capítulo XII da RDC nº 191/2017, que trata de estabelecimentos de ensino e pesquisa voltados para a finalidade acadêmica e que não possuem Autorização Especial, as empresas interessadas em registrar medicamentos genéricos e similares tem encontrado dificuldades em adquirir o medicamento comparador, nos moldes da RDC 191/2017.

Assim sendo, entende-se necessário inserir dispositivos normativos que especifiquem os procedimentos e requisitos para a condução desses testes e estudos por esses estabelecimentos, tais como: ratificar que os estabelecimentos precisam possuir Autorização Especial e devem estar certificados / habilitados de acordo com a legislação vigente; estabelecer que é necessário elaborar Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) e submetê-lo à aprovação da ANVISA nos casos em que houver administração de medicamento em seres humanos; determinar o controles e registros adicionais necessários nesses casos; entre outros.

Ademais, torna-se indispensável a normatização do tema para dar a esses estabelecimentos o acesso ao medicamento comparador e os requisitos para a condução de seus estudos de forma segura com os medicamentos comparador e teste, por meio da atualização da RDC nº 191/2017.

Essencialmente como proposta para a Consulta Pública de alteração da resolução RDC nº 191/2017, se propõe alteração dos seguintes artigos:

- **Art. 1º**, onde foi sugerido que as indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida autorizadas pela Anvisa, passem a ser listadas em Instrução Normativa;

- **Art. 2º**, referente as definições, mudança de redação do **inciso XVII** que trata da definição do Programa de Prevenção de Gravidez (PPG), com inclusão *da empresa patrocinadora do estudo / pesquisa* e do **inciso XIX** que trata da definição do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento, com a inclusão do *o médico responsável pelo estudo / pesquisa*;

- **Art. 53**, no capítulo que trata de Ensino e Pesquisa, altera a redação para *"Todos os estabelecimentos que realizam atividades de ensino ou pesquisa acadêmica"*, ampliando, dessa forma, a abrangência das instituições que podem realizar estudos com a substância;

Por fim sugere-se a inclusão do **Art. 53-A**, onde preconiza que os estabelecimentos devem seguir o disposto na **Instrução Normativa**, que é proposta nesta alteração da RDC nº 191/2017.

No que se refere a proposta de Consulta Pública da Instrução Normativa que define as indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida autorizadas pela Anvisa, de acordo com a RDC nº 191/2017, propõe a Instrução Normativa que disporá a lista de indicações terapêuticas autorizadas pela Anvisa, dando mais flexibilidade para atualização das indicações terapêuticas.

Como última proposta de Consulta Pública foi apresentada a sugestão de Instrução Normativa que define, *de forma complementar à RDC nº 191/2017, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e medicamentos que a contenham*, nesta minuta se detalha os

requisitos e procedimentos para realização dos estudos e pesquisa com a substância.

Importante registrar que a Gerência de Produtos Controlados, destacou que as minutas de Consultas Públicas aqui apresentadas, foram discutidas com as áreas com interface com o tema, a saber, Coordenação de Equivalência Terapêutica e a Coordenação de Pesquisa Clínica.

Faço também a ressalva, que a abertura deste processo administrativo de regulamentação para revisão da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 191, de 12 de dezembro de 2017, foi aprovada na Reunião Ordinária Pública – ROP 1/2021, realizada no dia 26 de janeiro de 2021, com dispensa da etapa de Análise de Impacto Regulatório (AIR).

3. Voto

Diante do exposto, Voto pela Aprovação, das minutas de **Consulta Pública** da alteração da resolução RDC nº 191/2017, que estabelece mecanismos de controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha; a **Consulta Pública** da Instrução Normativa que define as indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida autorizadas pela Anvisa, de acordo com a RDC nº 191/2017; e a **Consulta Pública** da Instrução Normativa que define, de forma complementar à RDC nº 191/2017, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e medicamentos que a contenham, com o **prazo de 30 dias**, entendendo que as mesmas trazem mais clareza e direcionamento para o tema, considerando o risco inerente a substância.

Sendo este o meu voto que submeto a apreciação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 07/04/2021, às 15:02, 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 **1393502** e o código CRC **03A22862**.