

**VOTO Nº 192/2022/SEI/DIRE2/ANVISA****ROP 22/2022****ITEM 2.4.3**

Processo nº 25351.921329/2022-71

Analisa a proposta de alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, com o objetivo de suspender a obrigatoriedade de realização de reunião de pré-submissão para fins de anuência de ensaios clínicos.

Área responsável: Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (Copec/GGMED/DIRE2)

Agenda Regulatória: Não é projeto regulatório da Agenda

Relator: Rômison Rodrigues Mota

**1. RELATÓRIO**

Trata-se de proposta elaborada pela Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (Copec/GGMED) para alteração da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. A proposta em tela tem por objetivo específico alterar os incisos I e II do art. 10 da RDC, que determinam a obrigatoriedade de realização de reunião de pré-submissão para que o patrocinador apresente à Anvisa o medicamento e os estudos clínicos que se pretende realizar, antes mesmo da submissão do dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) à Agência.

A abertura do processo regulatório foi deliberada durante a Reunião Ordinária Pública (ROP) 17/2022 da Diretoria Colegiada, realizada em 14/9/2022, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), mediante justificativa de que se trata de alteração pontual que visa a redução de exigências, obrigações, restrições e requerimentos a fim de diminuir os custos regulatórios, sendo que a realização das etapas dispensadas se mostraria

improdutiva (SEI 2001397).

A abertura do processo foi aprovada por unanimidade na referida ROP, nos termos do Voto nº 189/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI 2034603), proferido pela Diretora Meiruze Freitas. Adicionalmente, o Diretor Alex Machado Campos proferiu o Voto nº 272/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 2050754), no qual sugeriu reflexão acerca da necessidade de ajuste no §5º do art. 14 da mesma normativa, a fim de que os requisitos trazidos no dispositivo pudessem ser alinhados ao estabelecido pela RDC nº 670, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos medicamentos importados.

Foi aprovada a realização de Consulta Pública pelo prazo de 15 (quinze) dias, sendo, ainda, sorteada a relatoria da matéria, que ficou sob a responsabilidade deste Diretor (SEI 2056373).

Ato contínuo, em 21/09/2022, foi publicada a [Consulta Pública nº 1.115](#), de 15/09/2022, que permaneceu aberta a contribuições pelo período de 28/09/2022 a 12/10/2022. Foram recebidas 4 (quatro) contribuições, oriundas de pessoas jurídicas, sendo 2 (duas) de entes representantes do setor produtivo, 1 (uma) de associação representante de portadores de doenças raras e 1 (uma) de empresa de consultoria, todas favoráveis a proposta. Não foram feitas contribuições ao texto em si (SEI 2102889).

A minuta de resolução pós Consulta Pública (SEI 2104857) foi submetida à avaliação da Procuradoria Federal junto à Anvisa (Procr/Anvisa), que emitiu o Parecer n. 00234/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2119803), o qual apresentou sugestões de ajustes pontuais ao texto e concluiu pela juridicidade da minuta de RDC.

Feita a descrição do processo regulatório, conforme dispõe a [Portaria PT nº 162, de 12 de março de 2021](#), passo à análise da proposta.

## 2. ANÁLISE

As doenças raras são doenças de baixa prevalência, geralmente crônicas, progressivas e incapacitantes, podendo ser degenerativas e levar à morte, afetando a qualidade de vida das pessoas e de suas famílias. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), podem ser definidas como aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. Estima-se que aproximadamente 80% das doenças raras são de origem genética (SEI 2034603 e 1935023).

No Brasil, a [Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 do Ministério de Saúde \(MS\)](#) instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Em complemento, foram aprovadas as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituídos incentivos financeiros de custeio de tratamento.

Em 2017, a fim de dar maior celeridade e contribuir com o acesso dos medicamentos aos pacientes portadores dessas doenças, a Anvisa publicou a [RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017](#), que estabeleceu procedimentos especiais para a avaliação de etapas que contemplam o registro sanitário de medicamentos, incluindo a anuência de ensaios clínicos realizados no Brasil e a emissão de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para as fabricantes dos medicamentos para doenças raras, com o objetivo de promover o registro sanitário em menor tempo.

Além disso, o estabelecimento de mecanismos específicos voltados para a avaliação dos medicamentos para doenças raras buscou incentivar o protocolo de registro

desses produtos no Brasil, reduzindo-se o lapso temporal observado entre o protocolo na Anvisa e os pedidos de registro apresentados em agências internacionais, tais como *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, *European Medicines Agency* (EMA), na Europa, e *Therapeutic Goods Administration* (TGA), na Austrália.

No que tange à avaliação dos ensaios clínicos, que é a etapa inicial para o registro de um medicamento novo, a RDC nº 205/2017 determinou que fossem realizadas reuniões de pré-submissão, ou seja, anteriormente ao protocolo dos estudos na Agência, para que o patrocinador apresente o produto à Anvisa e para que sejam discutidos os protocolos clínicos dos estudos a serem realizados. Desse modo, os ajustes necessários podem ser realizados previamente ao protocolo formal do dossiê, garantindo maior fluidez no processo de análise.

Considerando o desenvolvimento clínico completo de um medicamento, o patrocinador deve solicitar, na prática, 3 (três) reuniões de pré-submissão, sendo 1 (uma) para cada fase de desenvolvimento do Estudo (Fases I, II, III e ensaio clínico de extensão e/ou Fase IV), uma vez que os protocolos ocorrerão separadamente e em momentos distintos. Caso haja alteração no Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC), o patrocinador deve requerer uma nova reunião.

A Copec/GGMED), responsável pela análise dos estudos e pelas reuniões de pré-submissão, relata que de maio de 2021 a maio de 2022 foram realizadas 50 (cinquenta) reuniões, que contaram com a participação de 2 (dois) servidores especialistas da Anvisa.

Segundo a área técnica, diferentemente do esperado, a maioria dessas reuniões teve caráter meramente protocolar para atendimento dos art. 10 e 11 da RDC nº 205/2017 sem que houvesse efetividade ou mesmo necessidade do debate técnico. Conforme entendimento da Copec/GGMED, isso se deve ao fato da norma ter estabelecido a obrigatoriedade das reuniões de pré-submissão de dossiê de ensaios clínicos sem considerar critérios técnicos aplicáveis, como, por exemplo, a complexidade do estudo, o estágio do desenvolvimento ou se o que o patrocinador pretende protocolar na Anvisa corresponde a mera alteração de um estudo que já foi aprovado.

Assim, embora a determinação das reuniões de pré-submissão tenha sido bem-intencionada, pois buscava contribuir no processo de construção dos estudos clínicos e tornar a análise dos dados protocolados mais ágil, os resultados da medida não demonstraram a efetividade esperada. Ao contrário, a designação de servidores para participar de debates considerados, por vezes, dispensáveis pelos próprios patrocinadores compromete o emprego de força de trabalho especializada que, como sabido, se mostra cada vez mais escassa.

Não se pretende com tais colocações desconsiderar a relevância das reuniões de pré-submissão. De fato, o planejamento precoce e cuidadoso é importante para todos os programas de desenvolvimento de medicamentos, sendo particularmente crítico para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, considerando o limitado número de pacientes disponíveis para a população de estudo e a falta de precedente de desenvolvimento desse tipo de medicamento. Por essas razões Autoridades Regulatórias como a FDA e a EMA preveem a realização de reuniões de pré-submissão em Guias ou orientações técnicas no intuito de estimular os patrocinadores dos estudos a fazerem uso de tal mecanismo.

No entanto, o uso dessa ferramenta não deve ser obrigatório, devendo ser preferencialmente uma decisão do patrocinador, que deve julgar o momento em que o debate com a Anvisa será conveniente. Assim, reitero que a alteração proposta não se configura como um processo de desregulamentação, tampouco de redução de critérios que garantem a segurança e qualidade dos produtos e serviços regulados pela Agência, mas sim da adoção

de medida que vai ao encontro de uma cultura de simplificação no processo de revisão das medidas regulatórias da Anvisa.

Pelas razões apresentadas, propõe-se a alteração dos I e II do art. 10 da RDC nº 205/2017, conforme segue (SEI 2136918):

De:

Art. 10. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil com medicamentos para doenças raras:

I - solicitação pelo interessado de reunião de pré-submissão para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo;

II - realização da reunião de pré-submissão para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, em até sessenta dias após a solicitação pelo interessado;

(...)

Para:

"Art.10.....

I - solicitação de reunião de pré-submissão, **caso o interessado entenda necessária**, para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo;

II - realização de reunião de pré-submissão, **caso o interessado entenda necessária**, para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, em até sessenta dias após a solicitação pelo interessado;

Destaco que o texto a ser deliberado contempla as sugestões de ajustes contidas no Parecer nº 00234/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2119803), que foram prontamente acatadas pela área responsável pela proposta regulatória.

Por oportuno, recomendo que a sugestão de ajustes ao §5º do art. 14 da RDC nº 205/2017, apresentada no Voto nº 272/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 2050754), seja avaliada pela Copec/GGMED. Caso a área entenda pela necessidade da alteração, sugiro a realização de debates com os atores envolvidos, a fim de que sejam avaliados os impactos da mudança ao texto, incluindo a finalidade da Resolução em tela.

### 3. VOTO

Considerando o exposto, **voto pela APROVAÇÃO** da proposta de alteração da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, com o objetivo de suspender a obrigatoriedade de realização de reunião de pré-submissão exclusivamente para fins de anuência de ensaios clínicos (SEI 2136918).

Adicionalmente, voto pela AVALIAÇÃO, por parte da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (Copec/GGMED), da proposta de alteração do §5º do art. 14 da RDC nº 205/2017, nos termos da sugestão apresentada no Voto nº 272/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 2050754).

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.

**Rômison Rodrigues Mota**

Diretor  
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 24/11/2022, às 12:07, 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 **2102617** e o código CRC **8E2AFA71**.

Referência: Processo nº 25351.921329/2022-71

SEI nº 2102617

**DESPACHO Nº 1867/2022/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.921329/2022-71

Interessado: Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos - COPEC

Assunto: **Publicação de Resolução da Diretoria Colegiada que altera a RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017**

À SGCOL,

De ordem do diretor Rômison Mota, informo que, no documento SEI nº 2102617, onde se lê: "**VOTO Nº 192/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**", leia-se "**VOTO Nº 192/2022/SEI/DIRE4/ANVISA**".

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Erica Franca Costa, Assessor(a)**, em 14/12/2022, às 12:28, 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 **2177548** e o código CRC **12C15CAF**.