

VOTO Nº 108/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.940276/2020-25

Expediente nº 2620301/22-0

Analisa a **Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC para alterar a RDC nº 191**, de 11 de dezembro de 2017 e **Proposta de Instrução Normativa** que define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, bem como os medicamentos que as contenham, exceto talidomida.

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**

Apresento neste voto as propostas de **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC para alterar a RDC nº 191**, de 11 de dezembro de 2017 e **Proposta de Instrução Normativa** que define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, bem como os medicamentos que as contenham, exceto talidomida.

Saliento que as consultas públicas referentes as propostas ora apresentadas também foram relatadas por esta Segunda Diretoria, tratou-se das **Consulta Pública Nº 1.032, DE 7 DE ABRIL DE 2021**, referente a alteração da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017 e a **Consulta Pública Nº 1.034, DE 7 DE ABRIL DE 2021**, que se refere a Instrução Normativa - IN que define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 191, de 11 de dezembro de 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.

As referidas consultas públicas tiveram suas contribuições e relatórios anexados

a este processo, destaco que quanto a **CP N° 1.032/2021**, foram recebidas 6 contribuições das quais 3 foram parcialmente aceitas e 3 não foram aceitas e com relação a **CP N° 1.034/2021**, foram recebidas 9 contribuições, porém somente 5 contribuições foram válidas, onde 2 foram aceitas, 1 não foi aceita e 2 foram parcialmente aceitas.

Importante registrar que as áreas da ANVISA com interface com a matéria também foram consultadas, assim apresentaram suas contribuições a Equivalência Terapêutica (CETER/GGMED), Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC/GGMED), Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia de (GFARM/DIRE 5).

2. **Análise**

Mais uma vez trago como contextualização dessas propostas esclarecimento relevante sobre a lenalidomida que 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 teratôgeno 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).

Considerando o risco inerente à lenalidomida, faz-se necessário estabelecer requisitos claros e específicos de controle, monitoramento e segurança que devem ser seguidos.

Com relação a proposta normativa que traz a Instrução Normativa - IN que define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 191, de 11 dezembro de 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, convém ressaltar 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.

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 Resolução RDC nº 191, de 2017.

A ausência de critérios bem definidos tem causado consequências no mercado e problemas de acesso ao produto referência entre fabricantes e que muitas vezes tem provocado dificuldades e atraso na concessão de registro de medicamentos genéricos e similares.

A Resolução RDC nº 191, de 2017 não tem estabelecidos os requisitos a serem observados por empresas interessadas no desenvolvimento de medicamentos à base de lenalidomida, processo que demanda a realização de ensaios in vitro na etapa de desenvolvimento e, no caso de registro de medicamentos genéricos e similares, a apresentação de resultados biodisponibilidade/bioequivalência compatíveis com o medicamento comparador.

Equivalência e de Bioequivalência/Biodisponibilidade relativa, de modo a minimizar os riscos relacionados a essa substância.

genéricos e similares tem encontrado dificuldades em adquirir o medicamento comparador. segurança, como, por exemplo, ratificar que os estabelecimentos devem possuir Autorização medicamento em seres humanos.

Com relação ao termo PPG - Programa de Prevenção à Gravidez ficou definido que seria adequado somente quando do uso regular do medicamento, a fim de evitar confusão com as medidas de controle a serem executadas durante as etapas de pesquisa.

Dessa forma, com as mudanças acima mencionadas trazidas pelos atos objetos do presente voto é entendimento que as empresas interessadas em registrar medicamentos genéricos e similares passarão a ter maior facilidade em adquirir o medicamento comparador, possibilitando de maneira direta o acesso a medicamentos de que a população necessita.

Registre-se que de acordo com o rito do processo de regulamentação as minutas em análise foram submetidas a análise jurídica da Procuradoria Federal junto à ANVISA que se posicionou por meio do PARECER n. 00117/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU e concluiu que "*pela juridicidade das minutas de RDC (doc. SEI nº 1802437) e de IN (doc. SEI nº 1750186), ressaltados os apontamentos e sugestões constantes da parte final do item 12, bem como dos itens 14 a 20*".

Saliento por fim, que os apontamentos e sugestões da Procuradoria, foram encaminhados para o conhecimento da área técnica competente que os incorporou integralmente. Diante disso a área, ao invés de somente publicar resolução alterando a RDC nº 191, de 11 dezembro de 2017, editou novo ato disciplinando integralmente a matéria da ato normativo e demais que, posteriormente, também lhe fizeram alterações, evitando assim um futuro trabalho de consolidação de atos normativos afins.

Neste interím, foi consequentemente adequado também, o que preâmbulo da Instrução Normativa que define, de forma complementar à **Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº xxx/2022**, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e demais substâncias da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS 344, de 12 de maio de 1998, bem como os medicamentos que as contenham, ou norma que vier a substituí-la, exceto talidomida.

3. Voto

Diante do exposto, Voto pela **Aprovação**, entendendo que as propostas apresentadas trazem mais clareza e direcionamento para o tema, considerando o risco inerente a substância, as propostas a seguir:

- minuta com **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que altera e revoga a resolução RDC nº 191/2017** (que dispõe sobre o controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha, e dá outras providências), disciplinando novo ato; e

- minuta com **a Instrução Normativa** que define, de forma complementar à **Resolução de Diretoria Colegiada – RDC que está sendo deliberada neste voto**, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e demais substâncias da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS 344, de 12 de maio de 1998, bem como os medicamentos que as contenham, ou norma que vier a substituí-la, exceto talidomida.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretor(a)-Presidente Substituto(a)**, em 06/07/2022, às 18:10, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1865533** e o código CRC **2569893E**.