

ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO Nº 70/DIRE2/ANVISA, DE 19 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre o procedimento para a análise de eficácia e segurança das petições de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos.

A Diretora da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 44, IV, aliado ao art. 54, II, § 2º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, e

considerando a necessidade de racionalização dos processos de trabalho relacionados a análise de eficácia e segurança do registro sanitário de medicamentos sintéticos e semissintéticos classificados como novos;

considerando o exemplo de outras Agências Reguladoras que adotam vias de análise específicas para pedidos de registro de medicamentos utilizando como um dos critérios de elegibilidade a avaliação prévia do pedido por outras agências reguladoras;

considerando que a adoção de procedimentos de análise baseados na avaliação prévia do pedido de registro por agências reguladoras internacionais é uma melhor prática comparada ao reconhecimento imediato das decisões tomadas por essas Agências, no contexto da necessidade de definição da relação benefício-risco dos medicamentos para a população brasileira e da importância da manutenção da autonomia e soberania nacional das decisões;

considerando que a análise técnica dos dados de eficácia e segurança pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA mostra-se especialmente relevante nos casos em que houver divergência entre as agências reguladoras internacionais na análise técnica realizada ou na ausência de análise conduzida por essas agências, resolve:

Art. 1º Estabelecer, para a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia - GESEF, o procedimento para a análise de eficácia e segurança das petições de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos e inovadores, bem como para petições de pós-registro de segurança e eficácia relacionada a estes medicamentos, protocoladas nesta ANVISA, no âmbito da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED, em conformidade com o que dispõem as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, e RDC nº 205 de 28 de dezembro de 2017.

Art. 2º Somente poderão ser considerados para análise por meio dos procedimentos estabelecidos nesta Orientação de Serviço aqueles medicamentos que estejam aprovados nas agências reguladoras **Food And Drug Administration - FDA** e **European Medicines Agency – EMA**, por meio do procedimento centralizado.

Art. 3º Estão sujeitas às disposições descritas nesta Orientação de Serviço as petições de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos e inovadores submetidas sob os assuntos descritos:

10464 Medicamento Novo - Registro Eletrônico de Medicamento Novo

11306 Medicamento Novo - Registro de Medicamento Novo
10559 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10560 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10561 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Indicação Terapêutica Nova no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10562 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Monodroga já Aprovada em Associação (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10563 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10564 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Via de Administração no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10775 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já registrado
1455 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País
1456 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
1457 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Indicação Terapêutica Nova no País
1460 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
1461 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Via de Administração no País
11318 Medicamento Inovador - Registro de Medicamento com Inovação Diversa
11116 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração
11118 RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia
11119 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso
11120 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova via de administração
11121 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica
11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF

Art. 4º A análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos e inovadores relacionadas à segurança e eficácia deve seguir as diretrizes apresentadas pelo Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético, disponível no Portal da Anvisa.

Parágrafo único. A análise deve ser realizada com base nos documentos apresentados pela empresa conforme a regulamentação vigente e descritos no *checklist* dos códigos de assuntos anteriormente relacionados ou de aditamentos complementares, a saber, 1384 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento para avaliação de segurança e eficácia e 11485 MEDICAMENTO INOVADOR - Aditamento para avaliação de segurança e eficácia.

Art. 5º Os relatórios de análise das agências EMA e FDA poderão ser utilizados na análise de eficácia e segurança realizada pela ANVISA nas seguintes situações:

I - as indicações terapêuticas aprovadas por estas agências não apresentam diferenças entre si;

II - as indicações terapêuticas aprovadas por estas agências apresentam diferenças apenas para a população alvo, linha ou esquema de tratamento, devendo a indicação terapêutica pleiteada no Brasil ser correspondente à indicação terapêutica aprovada pelo EMA ou pelo FDA.

Art. 6º A utilização dos relatórios de análise das citadas agências não exige a apresentação pela empresa de toda a documentação exigida pela regulamentação vigente e descrita no *checklist* dos códigos de assuntos anteriormente relacionados ou de aditamentos complementares, quando necessários, a saber, 1384 MEDICAMENTO NOVO - Aditamento para avaliação de segurança e eficácia e 11485 MEDICAMENTO INOVADOR - Aditamento para avaliação de segurança e eficácia.

Art. 7º Para que os relatórios de análise das agências reguladoras EMA e FDA sejam considerados na análise de eficácia e segurança realizada pela ANVISA, os seguintes documentos deverão estar disponíveis na petição apresentada pela empresa, cumulativamente:

I - Declaração com a manifestação de interesse pela empresa de que os relatórios de análise das citadas agências reguladoras sejam utilizados na análise de eficácia e segurança realizada pela ANVISA;

II - Carta de aprovação do registro ou pós-registro concedido pelo EMA e FDA;

III - Declaração de que a documentação de eficácia e segurança apresentada à ANVISA é idêntica à documentação que subsidiou a elaboração dos relatórios de análise pelas agências reguladoras citadas e, caso a documentação não seja idêntica, justificar e identificar claramente todas as diferenças;

IV - Relatório de análise detalhado elaborado pelo EMA e FDA, em língua portuguesa ou inglesa:

a) somente serão aceitos relatórios de análise detalhados para medicamentos, cuja aprovação do registro ou mudança pós-registro nas agências reguladoras mencionadas tenha ocorrido há no máximo 3 (três) anos da data do protocolo da petição de registro ou mudança pós-registro no Brasil;

b) o relatório de análise detalhado deverá conter a documentação descrita no Anexo, sem edição ou censuras, incluindo as exigências realizadas pelo EMA e FDA, com as respostas apresentadas pela empresa.

V - Descrição dos compromissos assumidos com o EMA e FDA, quanto à realização de estudos complementares de segurança, eficácia e farmacologia clínica ou toxicologia não clínica, acompanhado do cronograma de cumprimento destes compromissos.

§1º Caso os relatórios de análise detalhados do EMA e FDA estejam disponíveis apenas após a data de início da análise de eficácia e segurança pela ANVISA, a empresa poderá manifestar interesse para que tais documentos sejam considerados na análise, mas o aceite dependerá do momento de recebimento de tais documentos pela ANVISA.

§2º Para submissão posterior, tais documentos devem ser submetidos por meio de um dos códigos de peticionamento: 1384 MEDICAMENTO NOVO - Aditamento para avaliação de segurança e eficácia e 11485 MEDICAMENTO INOVADOR - Aditamento para avaliação de segurança e eficácia e a GESEF deve ser comunicada por e-mail.

Art. 8º A presença da documentação citada no art. 7º deve ser verificada por meio de triagem realizada previamente ao início da análise de eficácia e segurança.

Art. 9º Caso todos os documentos descritos no art. 7º estejam disponíveis, a análise de eficácia e segurança da petição será realizada por meio das respostas aos pontos de análise do

Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético, utilizando como fonte de dados os relatórios de análise do EMA e FDA.

§1º Os posicionamentos das agências reguladoras para cada ponto de análise estabelecido no Roteiro devem ser avaliados e comparados entre si, só havendo necessidade de análise adicional pela Anvisa dos pontos de divergência técnica entre EMA e FDA, utilizando como fonte de dados os documentos da petição.

§2º Para os casos previstos no inciso III do art. 7º, os pontos divergentes deverão ser avaliados com base nos documentos da petição, podendo os relatórios de análise do EMA e FDA serem consultados como suporte.

§3º Caso novos dados tenham sido disponibilizados à empresa após a aprovação internacional, os dados mais recentes devem ser encaminhados à Anvisa no dossiê de solicitação inicial e serão considerados conjuntamente aos relatórios de análise do EMA e FDA.

§4º A critério da ANVISA, é possível que os pareceres não sejam considerados no momento da análise.

Art. 10. Os compromissos assumidos com o EMA e FDA poderão ser utilizados como sugestão para a definição dos compromissos a serem assumidos com a ANVISA.

Art. 11. Independente do procedimento para análise adotado, a ANVISA estabelecerá:

- I - a relação de benefício-risco do medicamento para a população brasileira;
- II - as informações relacionadas aos dados de eficácia e segurança que deverão constar no texto de bula do medicamento, adequadas à população brasileira e aos regulamentos sanitários vigentes;
- III - a decisão regulatória final sobre um pedido de registro ou mudança pós-registro do medicamento.

Art. 12. A implementação desta Orientação de Serviço será realizada por meio de projeto piloto, sendo os efeitos e resultados avaliados pela ANVISA em 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias após a sua publicação.

Art. 13. São elegíveis para inclusão no projeto piloto:

- I - as petições submetidas após a vigência desta Orientação de Serviço.
- II - as petições submetidas antes da vigência desta Orientação de Serviço e que aguardam o início da análise de eficácia e segurança, devendo nesses casos serem complementadas de acordo com o disposto no art. 7º.

Art. 14. Esta Orientação de Serviço entra em vigor na data da sua publicação.

ALESSANDRA BASTOS SOARES

ANEXO

Lista dos documentos que devem compor o relatório de análise detalhado das Agências Reguladoras FDA e EMA

Agência Reguladora	Documentos*
Food And Drug Administration (FDA)	Medical Review(s); Chemistry Review(s); Pharmacology Review(s); Statistical Review(s); Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s); Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s); Administrative Document(s) and Correspondence; Cross Discipline Team Leader Review; Office Director Memo; Summaries of meetings with the United States Food and Drug Administration; Summary Review; Complete Response Letter; Approval Letter; Post Marketing Reviews.
European Medicines Agency (EMA)	Day 80 (Human) Quality, Non-Clinical, Clinical, and Overview Assessment Reports; Day 120 List of Questions; Day 150 Quality, Non-Clinical, Clinical, and Overview Assessment Reports; Day 180 (Human) Joint Assessment Report; Day 180 List of Outstanding Issues;

Final Assessment Report;

Summaries of meetings with the European Medicines Agency and/or Assessors;

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of Opinion;

Questions from the Regulator to the Market Authorization Holder;

Letter of Undertaking;

European Commission Decision;

Risk Management Plan Review(s);

Post Marketing Review(s).

*A nomenclatura na língua inglesa foi mantida para facilitar a identificação dos documentos.