

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Confiança Regulatória

Instrução Normativa - IN Nº 289, de 20 de
março de 2024

1ª edição

Brasília, 27 de setembro de 2024

Gerência-Geral de Medicamentos

GGMED/DIRE2

Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas

GGBIO/DIRE2

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	3
2.	ESCOPO	4
3.	PERGUNTAS E RESPOSTAS	5
3.1.	Objetivos e Abrangência	5
3.2.	Designação de AREE	5
3.3.	Aplicação do Procedimento Otimizado de Análise	6
3.4.	Relatórios das AREE	8
3.5.	Submissão de Pedidos de Regularização	9
3.6.	Alterações Pós-Regularização	12
3.7.	Características Essenciais	13
3.8.	Prazos para decisão	14
3.9.	Anexo I	15
3.10.	Anexo II	16
3.11.	Anexo III	17
4.	NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS	17
5.	HISTÓRICO DE EDIÇÕES	17

1. INTRODUÇÃO

A confiança regulatória pode ser definida como o processo pelo qual uma Autoridade Reguladora Nacional (ARN) considera e dá peso significativo às avaliações realizadas por outra ARN ou instituição confiável, bem como a outras informações qualificadas, para fundamentar suas próprias decisões. Essa prática tem o potencial de facilitar o acesso a medicamentos e produtos biológicos de qualidade, beneficiando todas as partes interessadas.

A confiança regulatória é parte da convergência regulatória, ou alinhamento às melhores práticas internacionais, sendo discutido amplamente no âmbito internacional. Ela está compreendida dentre os subindicadores da ferramenta global de avaliação dos sistemas regulatórios para medicamentos e vacinas das ARNs pela Organização Mundial de Saúde (OMS), *global benchmarking tool* (GBT), para garantir decisões confiáveis e o uso eficiente de recursos.

Na Anvisa, a confiança regulatória foi incluída como o tema nº 8.36 da Agenda Regulatória para o ciclo 2021/2023 e como o tema nº 8.12 da Agenda Regulatória 2024-2025. Em decorrência disso, foi iniciada a Consulta Pública nº 1.108, de 2022.

Além disso, em 6 de setembro de 2022, a Anvisa publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 750, que estabeleceu a aplicação temporária da confiança regulatória para medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFA) e produtos biológicos. Este regulamento, vigente entre 19 de setembro de 2022 e 31 de março de 2024, serviu como um projeto piloto para a implementação da ferramenta, contribuindo para a ampliação do conhecimento prático sobre seu uso e para a identificação de necessidades de aprimoramento.

Com o encerramento da consulta pública e a conclusão da coleta de dados, e após o período de vigência da RDC nº 750 (vide resultados no [Relatório da Consulta Pública](#)), foi publicada a Instrução Normativa (IN) nº 289, em 20 de março de 2024. A IN visa otimizar o processo de análise de registros e pós-registro de medicamentos, produtos biológicos, vacinas e cartas de adequação

de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA) no Brasil. Ela permite a utilização das avaliações realizadas por Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE), promovendo a eficiência regulatória e acelerando a disponibilidade de medicamentos essenciais para a saúde pública. Baseada na RDC nº 741, de 10 de agosto de 2022, que estabelece os critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por AREE e o procedimento de análise otimizada, a IN nº 289/2024 estabelece os critérios aplicados para a análise otimizada com base em análises estrangeiras, garantindo que os padrões de qualidade, segurança e eficácia sejam mantidos no contexto nacional.

O documento de perguntas e respostas foi elaborado para esclarecer dúvidas recorrentes recebidas pela Anvisa, oferecendo orientações claras sobre a aplicação da confiança regulatória no contexto da atuação da Agência em relação a medicamentos.

2. ESCOPO

O escopo da IN nº 289/2024 abrange:

- Procedimentos para o registro e pós-registro de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e suas substâncias ativas.
- Emissão de cartas de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA).
- Utilização de avaliações conduzidas por Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE) para apoiar as decisões da Anvisa.
- Critérios de elegibilidade e procedimentos específicos para submissão de pedidos de regularização pela via do procedimento otimizado de análise.
- Procedimentos para a designação de AREE e admissibilidade de sua documentação instrutória.
- Aplicabilidade do procedimento otimizado de análise, incluindo as condições para análise completa ou parcial dos pedidos.
- Regras para a submissão de alterações pós-regularização pela via do procedimento otimizado.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. Objetivos e Abrangência

3.1.1. Qual é o principal objetivo da Instrução Normativa nº 289/2024?

R: O principal objetivo da IN nº 289/2024 é estabelecer critérios e procedimentos para o registro e pós-registro de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e suas substâncias ativas, e para a emissão de cartas de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), aproveitando análises realizadas por Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE).

3.1.2. Para que tipo de produto pode ser solicitada a análise pelo procedimento otimizado previsto nesta IN??

R: Pode ser solicitado o procedimento otimizado de análise para medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFA) objeto de solicitação de CADIFA associada, vacinas e produtos biológicos aprovados por pelo menos uma AREE, bem como aos estudos de equivalência terapêutica aprovados por uma AREE. Nos casos de estudos de equivalência terapêutica o procedimento pode ser solicitado desde que o medicamento comparador utilizado no estudo seja aceito pela Anvisa.

3.2. Designação de AREE

3.2.1. Quais são os requisitos para uma instituição ser designada como AREE pela Anvisa?

R: Para ser designada como AREE, a instituição deve:

- Realizar atividades regulatórias de pré e pós-mercado, de maneira consistente às adotadas pela Anvisa.
- Possuir um sistema regulatório transparente e orientado pelas boas práticas regulatórias, com medidas que previnam conflito de interesse.
- Adotar padrões e normas internacionais equivalentes aos adotados pela Anvisa.
- Ter estabelecida uma estrutura formal e prática de cooperação técnica com a Anvisa, sustentada por Memorando de Entendimento ou documento equivalente.
- Ter capacidade de interagir em inglês, espanhol ou português.
- Não ser impedida de submeter documentos e relatórios necessários para pleitear o procedimento otimizado de análise.

3.2.2. Quem decide sobre a designação de uma AREE?

R: As AREE designadas estão listadas no anexo I da IN nº 289/2024, incluindo o escopo para cada uma das autoridades. A designação de uma nova AREE é deliberada pela Diretoria Colegiada da Anvisa, considerando pareceres das áreas técnicas responsáveis pela regularização de medicamentos, IFAs, vacinas ou produtos biológicos. Portanto, trata-se de um processo exclusivamente interno da Agência, que irá considerar os acordos e o histórico de cooperação com outras autoridades para iniciar o processo de designação.

3.3. Aplicação do Procedimento Otimizado de Análise

3.3.1. Quais são os tipos de análise previstos no procedimento otimizado de análise?

R: O procedimento otimizado de análise pode ser aplicado de forma completa ou parcial. A aplicação completa ocorre quando a documentação instrutória submetida é suficiente para a avaliação integral dos requisitos de qualidade, segurança e eficácia. A aplicação parcial ocorre quando a documentação é suficiente para a avaliação de uma ou mais partes do dossiê de regularização, mas não para a análise completa do pedido. É de responsabilidade do peticionante solicitar a aplicação do procedimento para todas as partes do dossiê de regularização ou apenas para a(s) que entenda pertinente. Nos casos passíveis de aplicação do procedimento otimizado de análise, desde que elegíveis nos termos da IN nº 289/2024 e acatados pela Anvisa, será conduzida a análise verificada, em que se verifica a aplicabilidade dos resultados da avaliação de uma AREE para a tomada de decisões regulatórias no contexto nacional.

3.3.2. Como solicitar o procedimento otimizado de análise?

R: Para que o peticionante solicite a aplicação do procedimento otimizado de análise, foram criados códigos de assuntos específicos para pedidos de otimização por partes do dossiê, conforme lista abaixo.

Código de Assunto	Assunto
12275	GGBIO – Aditamento para aplicação do procedimento otimizado de análise de registro
12276	GGBIO – Aditamento para aplicação do procedimento otimizado de análise de pós-registro de segurança e eficácia
12277	GGBIO – Aditamento para aplicação do procedimento otimizado de análise de pós-registro de qualidade
12278	GGMED - Aplicação do procedimento otimizado de análise da segurança e eficácia de medicamentos sintéticos
12279	GGMED - Aplicação do procedimento otimizado de análise da qualidade de medicamentos sintéticos
12280	GGMED - Aplicação do procedimento otimizado de análise de biodisponibilidade relativa
12281	GGMED - Aplicação do procedimento otimizado de análise de Fitoterápicos, Específicos ou Dinamizados
12282	GGMED - Aplicação do procedimento otimizado de análise de qualificação de impurezas
12283	CADIFA - Solicitação do procedimento otimizado de análise Application for optimized analysis procedure

Assim, o peticionante deve protocolar o aditamento específico referente à(s) parte(s) do dossiê para a(s) qual(is) pretende pleitear a análise pelo procedimento otimizado.

Os códigos de assunto de solicitação de procedimento otimizado listados acima se aplicam às solicitações de registro e de pós-registro.

Se a solicitação de procedimento otimizado estiver relacionada a uma petição pós-registro, o protocolo deve ser realizado como uma petição terciária. Isso significa que, ao protocolar o código de assunto específico para o pedido de otimização, é necessário informar o número do expediente da petição pós-registro objeto da análise principal, garantindo assim o correto vínculo das informações.

3.3.3. Como será dada visibilidade da análise do processo quando ocorrer a escolha da utilização do procedimento otimizado de análise pelas unidades técnicas da Anvisa responsáveis, mediante o acesso a documentos e relatórios emitidos pela AREE?

R: A comunicação de que a avaliação do processo se dará pela via otimizada será realizada pela situação do aditamento específico (disposto na pergunta 3.3.2), que passará a constar como “anuído”. As situações das petições de registro e pós-registro para as quais se pleiteia a otimização serão as mesmas já utilizadas para as petições submetidas pela via ordinária ou pela via otimizada.

Nos casos em que a área técnica entenda pela não aplicabilidade do procedimento otimizado de análise, a situação do aditamento específico será alterada para “não anuído”, e será dado andamento na análise pelo procedimento ordinário.

A empresa solicitante poderá acompanhar a situação de todas as petições por ela submetidas por meio da página de consultas da Anvisa.

3.3.4. Como o peticionante poderá ter acesso a informação de que o procedimento otimizado de análise foi aceito e está sendo aplicado de forma integral ou parcial na petição?

R: Considerando que o peticionante deve protocolar o aditamento específico para cada parte do dossiê para a qual pleiteia a aplicação do procedimento otimizado de análise, as partes dos dossiês em que a análise otimizada foi considerada terão os status das petições atualizados nos termos da pergunta 3.3.3. A empresa solicitante poderá acompanhar a situação de todas as petições por ela submetidas por meio da página de consultas da Anvisa. Porém, em alguns casos, como de medicamentos fitoterápicos, específicos e dinamizados, em que as análises de todas as partes do dossiê são realizadas por uma única unidade organizacional, há apenas um código de assunto.

3.3.5. No artigo 11 é definido que o procedimento otimizado pode ser aplicado de forma completa ou parcial quando a documentação instrutória submetida for suficiente para avaliação de uma ou mais partes do dossiê de regularização, mas não for suficiente para análise completa do pedido de regularização. Neste sentido, na situação de alteração pós-regularização, caberá a aplicação do rito otimizado de análise de forma completa ou parcial e para partes da documentação instrutória?

R: Sim, a análise parcial pela via otimizada é também aplicável às petições de pós-registro.

3.3.6. Caso a avaliação pela via otimizada não seja anuída, haverá a possibilidade de recurso administrativo?

R: Conforme previsto no Art. 56 da Lei 9.784, de 1999, das decisões administrativas cabe recurso, em face de razões de legalidade e de mérito. Portanto, entende-se ser possível o protocolo de recurso caso a petição específica não seja anuída. Uma alternativa mais ágil seria a submissão de novo pedido, adequando os pontos que motivaram a não anuência.

3.3.7. É possível pedir o reenquadramento para o procedimento otimizado de análise de uma petição anteriormente submetida à Agência pela via ordinária?

R: O peticionamento de regularização ou de alteração pós-regularização submetido à Anvisa pela via ordinária de análise pode, desde que elegível nos termos da IN nº 289/2024, ser reenquadrado no procedimento otimizado de análise após a submissão da petição principal.

3.3.8. Como deve ser feito o pedido de alteração do procedimento de análise quando uma petição tiver sido protocolada pela via ordinária?

R: O pedido de aplicação do procedimento otimizado de análise deve ser protocolado conforme descrito na pergunta 3.3.2, após o protocolo da solicitação de registro ou pós-registro, desde que antes do início da análise do pleito, e deve conter todas as informações e documentos previstos na IN nº 289/2024 para a análise otimizada.

3.3.9. A análise através da IN 289/2024 será otimizada por meio de revisão por checklist?

R: As atividades internas da GGMed e GGBio foram organizadas em um Sistema de Gestão da Qualidade, de forma que haja padronização e consistência nas decisões administrativas. Portanto, as análises pelo procedimento otimizado de análise seguirão os procedimentos operacionais implementados.

3.3.10. A Anvisa pode, de ofício, reenquadrar o peticionamento de regularização ou de alteração pós-regularização no procedimento otimizado de análise pela ANVISA mesmo quando não há petição da empresa interessada?

R: Conforme previsto no Art. 19, § 2º, as unidades técnicas da Anvisa podem, de ofício, adotar a via otimizada sempre que tiverem acesso a documentos e relatórios emitidos por qualquer AREE. Na prática, a Agência já mantém contato com outras AREE para troca de informações e esclarecimentos sobre práticas de avaliação e aplicação de guias técnicos. Com a publicação da IN 289/24, essa troca de informações também poderá ser utilizada para otimizar as análises.

3.4. Relatórios das AREE

3.4.1. O que deve conter na documentação instrutória da AREE submetida à Anvisa?

R: A documentação instrutória da AREE deve:

- Conter dados e informações atualizados que assegurem que o medicamento, vacina ou produto biológico possui características essenciais idênticas às aprovadas pela AREE.

- Ser suficiente para identificar o grau de qualidade do IFA, quando se tratar de CADIFA.
- Ser submetida em sua forma completa, sem que nenhuma informação relevante para a avaliação da Anvisa seja tarjada ou omitida.

3.4.2. O que acontece se a documentação instrutória da AREE tiver informações relevantes tarjadas ou omitidas?

R: Conforme §3º do Art. 6º da IN 289/2024, se informações relevantes estiverem tarjadas ou omitidas, é permitido que seja apresentada uma declaração assinada pelo detentor da regularização junto à AREE e pelo responsável legal da empresa que está submetendo o pedido à Anvisa, contendo as informações ausentes de forma completa e precisa.

3.4.3. Caso a empresa escolha o EMA como AREE, o relatório público EPAR poderia ser considerado como a documentação instrutória a ser encaminhada para análise otimizada ou espera-se o envio de relatórios de caráter não público?

R: A Instrução Normativa (IN) 289/2024 estabelece que todas as informações necessárias devem ser apresentadas de forma suficiente para a tomada de decisão pela Agência (vide Seção II da IN). Caso o relatório público contenha todas as informações exigidas, ele pode ser aceito como documento válido.

3.5. Submissão de Pedidos de Regularização

3.5.1. Quais documentos são necessários para a submissão de pedidos de regularização pela via do procedimento otimizado de análise?

R: Para a submissão de pedidos de regularização, são necessários:

- Checklist disponível nos Anexos II ou III da IN, conforme aplicável.
- Documentação instrutória emitida pela AREE.
- Comprovante de regularização concedida pela AREE, vigente no momento do peticionamento.
- Lista de identificação de todos os documentos submetidos, diferenciando aqueles avaliados pela AREE dos produzidos para o contexto brasileiro.
- Relatório de avaliação da documentação instrutória, demonstrando que o medicamento, vacina ou produto biológico possui características essenciais idênticas às aprovadas pela AREE. A Anvisa disponibilizou um formulário com um quadro comparativo entre as condições registradas na AREE e aquelas solicitadas na Agência. No entanto, o preenchimento desse formulário não exime a empresa de apresentar um relatório de avaliação da documentação instrutória, que deverá ser elaborado pela própria empresa. Devido à possível variabilidade nas informações, a Anvisa não fornece um modelo padrão para esse relatório.

3.5.2. Em consulta aos novos assuntos de submissão de pedidos de regularização pela via do procedimento otimizado de análise (12275, 12278, 12279, 12280, 12281 e 12282) verificamos que não foram disponibilizados modelos de formulários para atendimentos

aos itens do Art. 14: V - lista contendo a identificação de todos os documentos submetidos, diferenciando aqueles que foram previamente avaliados pela AREE daqueles que foram produzidos para o contexto brasileiro; e VI - relatório contendo a avaliação da documentação instrutória apresentada à Anvisa e, adicionalmente, a demonstração de que o medicamento, vacina ou o produto biológico e suas substâncias ativas, objeto do pedido de regularização, possui características essenciais idênticas às aprovadas pela AREE. Com isso, a empresa gostaria de saber se serão disponibilizados novos modelos para apresentação dessas informações? Ou as empresas devem continuar utilizando os modelos de formulários da norma anterior RDC 750/22?

R: Novos formulários para o peticionamento foram disponibilizados nos respectivos códigos de assuntos.

3.5.3. Há possibilidade de a Anvisa solicitar a documentação instrutória diretamente à AREE, em substituição à submissão pela empresa?

R: Sim, isso é permitido apenas para insumos farmacêuticos aprovados pelo EDQM, conforme especificado no Anexo I. Embora a AREE possa enviar a documentação instrutória diretamente à Anvisa a pedido da empresa que busca a regularização de medicamentos, a Anvisa não aceitará solicitações das empresas para intermediar o envio dessa documentação pela AREE. Outra possibilidade é a Anvisa, de ofício, ou seja, de forma independente, buscar informações diretamente junto à AREE para apoiar seu processo de decisão.

3.5.4. Caso a empresa escolha a EMA como AREE, haveria algum impeditivo em seguir com os procedimentos da IN 289/2024 caso a bula proposta para o Brasil seja uma combinação entre as bulas do EMA e FDA, não seguindo integralmente o SmPC da Europa?

R: A empresa deve selecionar uma única Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) como referência. Entretanto, conforme disposto no Parágrafo Único do Art. 8º da IN 289, parte ou a totalidade da documentação emitida por outra AREE pode ser submetida à Anvisa para complementar as informações fornecidas pela AREE escolhida como referência. Portanto, é permitido utilizar dados de outra AREE para complementar uma bula, porém, não é prevista a mescla de partes de bulas aprovadas por diferentes AREEs.

3.5.5. Caso a empresa escolha a EMA como AREE e tenha realizado modificações nas documentações do registro submetido na EMA a fim de deixá-las mais completas e detalhadas, haveria algum impeditivo em seguir com a via da análise otimizada?

R: Conforme mencionado na resposta anterior, a empresa deve escolher uma AREE como referência principal. Somente complementações com informações de outra AREE são permitidas. Além disso, é necessário que todas as eventuais alterações pós-regularização sejam apresentadas.

3.5.6. Considerando a instrução do Art. 8º - Parágrafo único: Parte ou a totalidade da documentação instrutória emitida por outra AREE pode ser submetida à Anvisa para fins de complementação das informações da AREE utilizado como referência. A empresa

gostaria de confirmar o entendimento de que pode ser aceitável documentos de uma AREE para a parte de eficácia e segurança e de outra AREE para a parte de qualidade?

R: O entendimento está incorreto. Conforme mencionado nas duas respostas anteriores, não serão aceitas 'mesclas' de documentação instrutória. A documentação da AREE de referência deve ser completa, ou seja, deve conter todo o conteúdo exigido. Além da documentação completa da AREE de referência, a empresa poderá apresentar informações de outra AREE para complementar informações relevantes ao pleito.

3.5.7. Quando o medicamento de referência internacional for utilizado, a justificativa técnica de contextualização do uso deste medicamento deve ser inserida no aditamento de solicitação do procedimento otimizado e, portanto, não fará parte do conteúdo do dossiê de registro/CTD?

R: A informação sobre o medicamento de referência internacional utilizado deve ser mantida no dossiê de registro. A via otimizada de análise não modifica as regras para a submissão do dossiê, que deve ser feita de forma completa e em conformidade com as normas e orientações vigentes. Ademais, as regras para utilização de medicamento de referência previstas na RDC 35/2012 (ou em suas atualizações) também se aplicam a dossiês submetidos e analisados pela via otimizada, de forma que a IN 289/2024 por si só não permite a utilização de medicamento de referência internacional.

3.5.8. É aceitável perfil de dissolução e equivalência farmacêutica realizados em centros internacionais não certificados, considerando o parágrafo 2º do Art. 2º, que limita o aceite ao atendimento a RDC 35/12?

R: Serão aceitos apenas se foram seguidas as regras para eleição do medicamento de referência estabelecidas pela Anvisa e se houver certificação / habilitação equivalente da parte da AREE.

3.5.9. O procedimento otimizado de análise quando aplicável aos estudos de equivalência terapêutica aprovados por uma AREE, independentemente de certificação ou habilitação do laboratório ou centro pela ANVISA, permite a não apresentação de dados que não são solicitados pela AREE e que são solicitados pela ANVISA?

R: Não. O uso da confiança regulatória não acarreta a superação dos requisitos normativos brasileiros. Isso se deve à necessidade da isonomia das regras técnicas, uma vez que a IN 289/24 prevê apenas o aproveitamento de análises realizadas pelas AREE, ou seja, não prevê isenção de regras.

3.5.10. Considerando o Art. 14, V, que exige a lista de todos os documentos submetidos, diferenciando os previamente avaliados pela AREE dos produzidos para o contexto brasileiro, é permitido que a empresa envie o dossiê para a Anvisa com pequenas correções editoriais após a aprovação pela AREE, ou é necessário que a seção CTD permaneça exatamente igual à aprovada pela AREE para uma análise otimizada pela Anvisa?

R: É obrigatório que o dossiê submetido mantenha o conteúdo aprovado pela AREE. No entanto, correções exclusivamente gramaticais, que não alterem informações ou dados técnicos, podem ser aceitas, desde que sejam devidamente informadas, conforme o disposto no Art. 14, V.

3.5.11. Em consulta aos novos assuntos de pedidos de regularização pela via do procedimento otimizado de análise para medicamentos e CADIFA, verificamos que não há códigos separados para registro e pós-registro, assim como há para produtos biológicos e vacinas. Assim, entendemos que os mesmos códigos podem ser utilizados para registro e pós-registro de medicamentos e CADIFA, a depender da área responsável pela análise. Por favor, confirmar nosso entendimento.

R: As petições específicas devem ser protocoladas junto ao pedido de regularização, seja ele um pedido de registro ou de mudança pós registro. Dessa forma, os códigos de assuntos são os mesmos, mas estarão vinculados às respectivas petições de forma a permitir a rastreabilidade e correta identificação do pleito.

Conforme informado na pergunta 3.3.2, a solicitação de procedimento otimizado relacionada a uma petição pós-registro deve estar vinculada à petição pós-registro que se refere, como uma petição terciária.

3.6. Alterações Pós-Regularização

3.6.1. Quais são os requisitos para submissão de alterações pós-regularização pelo procedimento otimizado de análise?

R: Para a submissão de alterações pós-regularização, devem ser apresentados:

- Resumo das exigências emitidas pela AREE e as respectivas respostas, se aplicável.
- Compromissos assumidos com a AREE, se houver.
- Documentação instrutória que comprove que a alteração foi aprovada pela AREE. Além disso, as informações e documentos requeridos na via ordinária de análise de petições pós-regularização devem ser protocolados.

3.6.2. Qual é o prazo para submissão de alterações pós-regularização para análise otimizada após aprovação pela AREE?

R: O peticionamento das alterações pós-regularização deve ocorrer em até 6 (seis) meses após a aprovação pela AREE. Se a petição for protocolada fora desse prazo, a possibilidade de adoção do procedimento otimizado de análise fica suspensa.

3.6.3. O prazo de 6 meses para aplicação de *Reliance* após aprovação pela AREE, deve ser considerado a partir da data de entrada em vigor da norma? Ou seja, para casos de petições aprovadas pela AREE anteriormente à vigência da norma e cujas petições de pós registros tenham sido submetidas na ANVISA pela via regular antes da vigência da norma, podemos aplicar a IN (caso cabível) mesmo que o prazo de 6 meses já tenha passado (Art. 18)?

R: O prazo é contado a partir da data da aprovação da mudança pela AREE, assim, caso já tenha decorrido mais de 6 meses da aprovação da mudança, não é possível a aplicação da confiança regulatória. Para mudanças consideradas de notificação / implementação imediata na AREE, o prazo é contado a partir da notificação da mudança, visto que a aprovação se oficializou neste momento.

3.6.4. É possível negociação ou extensão do prazo de 6 meses para aplicação de *Reliance* após aprovação pela AREE, considerando a necessidade de alocação e importação de amostras e realização de testes para alguns pós-registro (Art. 18)?

R: Não há previsão normativa para ampliação ou flexibilização.

3.7. Características Essenciais

3.7.1. O que são consideradas características essenciais de medicamentos, vacinas e produtos biológicos na IN nº 289/2024?

R: As características essenciais de medicamentos, vacinas e produtos biológicos, conforme estabelecido no inciso VI do Art. 3º da IN nº 289/2024, incluem fabricantes, composição qualitativa e quantitativa, concentração, forma farmacêutica, indicações terapêuticas, contraindicações, posologia, população alvo, via de administração, modo de uso, especificações, processo de fabricação e respectivas plantas produtivas envolvidas, fabricantes de IFAs e graus de qualidade de IFAs e de excipientes, devendo ser idênticas às aprovadas pela Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE).

3.7.2. Pode haver diferenças nas características essenciais dos medicamentos, vacinas e produtos biológicos entre as aprovações da AREE e a Anvisa?

R: As características que podem ser diferentes entre as aprovações pela AREE e pela Anvisa incluem as especificidades do contexto nacional, como diferenças na população-alvo, epidemiologia, medicamentos usados concomitantemente, fabricantes dos excipientes, desde que mantido o grau de qualidade e parâmetros de qualidade específicos exigidos pela Anvisa. Essas diferenças, juntamente com quaisquer outras existentes, devem ser justificadas e submetidas à análise pela Anvisa, conforme previsto na IN nº 289/2024. Caso o pedido ainda seja considerado elegível para análise otimizada, os documentos afetados por essas variações nas características serão avaliados por meio do processo ordinário de análise, ou seja, não serão submetidos à análise otimizada pela Agência.

3.7.3. Considerando a possibilidade de justificativa para diferença entre ativos, seria possível justificar também para produto acabado?

R: Sim, é possível justificar diferenças tanto para os ingredientes ativos quanto para o produto acabado, desde que haja uma fundamentação sólida e documentada que explique as razões técnicas, científicas ou regulatórias para essas discrepâncias. Essa justificação é essencial para garantir a segurança, eficácia e qualidade do produto final, conforme os requisitos estabelecidos pela regulamentação vigente.

3.7.4. Caso o dossiê aprovado pela AREE não inclua todos os locais de fabricação que se deseja aprovar no Brasil, a Anvisa pode aplicar uma análise otimizada parcial para os fabricantes comuns e realizar uma análise ordinária para os fabricantes adicionais?

R: Sim, caso o dossiê aprovado pela AREE contenha menos locais de fabricação do que os desejados para aprovação no Brasil, é possível que a Anvisa opte por uma

análise otimizada parcial, considerando o fabricante em comum, e realize uma análise regular para os fabricantes adicionais. Isso pode ser realizado mediante justificativa adequada e documentação conforme os procedimentos estabelecidos pela regulamentação vigente.

3.7.5. Se houver outra AREE que tenha o fabricante adicional aprovado, posso adicionar a documentação dessa AREE também?

R: Sim, caso haja outra AREE onde o fabricante adicional já esteja aprovado, é possível incluir a documentação dessa AREE como parte do processo de submissão à Anvisa. Isso pode facilitar a análise e permitir uma consideração mais eficiente do pedido, desde que todas as documentações estejam em conformidade com os requisitos estabelecidos pela Anvisa. É obrigatório fornecer toda a documentação instrutória da AREE utilizada como referência principal; não serão aceitas combinações de documentos de diferentes autoridades, apenas a complementação da documentação completa de uma AREE com informações de outra.

3.7.6. Caso o dossiê aprovado pela AREE tenha mais locais de fabricação, por exemplo, do que quero aprovar no Brasil, a Anvisa poderá aplicar a análise otimizada considerando as informações aplicáveis ao local em comum?

R: Sim, caso o dossiê aprovado pela AREE inclua mais locais de fabricação do que os que você deseja aprovar no Brasil, a Anvisa poderá aplicar uma análise otimizada, considerando as informações aplicáveis ao local em comum. Isso pode facilitar o processo de avaliação, desde que as informações pertinentes aos fabricantes compartilhados sejam devidamente documentadas e atendam aos requisitos regulatórios estabelecidos pela Anvisa.

3.8. Prazos para decisão

3.8.1. O Art. 20 limita aplicabilidade do prazo de publicação apenas para petição pós-registro de qualidade de produtos biológicos e vacinas, não contemplando às petições de mudanças pós-registro que envolvam análise de segurança e eficácia. Como fica o prazo de publicação para mudanças pós-registro que envolvam análise de segurança e eficácia?

R: Os prazos para publicação das mudanças pós-registro que envolvam análise de segurança e eficácia seguem o mesmo rito das petições analisadas pela via ordinária. Assim, essas petições são avaliadas de acordo com a ordem cronológica de submissão e, caso aprovadas, o deferimento é publicado conforme o procedimento padrão.

3.8.2. O Art. 20 limita aplicabilidade do prazo de publicação condicional apenas para petição pós-registro de qualidade de produtos biológicos e vacinas. Como fica o prazo de publicação para mudanças pós-registro de medicamentos e CADIFA?

R: As regras para as publicações condicionais para medicamentos sintéticos e semissintéticos seguem o rito e prazos previstos na RDC nº 219, de 27 de fevereiro de 2018, que dispõe sobre as diretrizes para aprovação condicional das petições de alteração pós-registro de medicamentos e dá outras providências.

3.8.3. Para a publicação da aprovação condicional conforme Art. 20, é necessário atender a todos os incisos?

R: Sim, para a publicação da aprovação condicional conforme o Art. 20, é necessário atender a todos os incisos previstos no artigo. Isso inclui a anuência do aditamento específico pela área técnica (inciso I), o cumprimento dos prazos estabelecidos na Lei 13.411/2016 (inciso II) e a ausência de manifestação da Anvisa em até 90 dias após o protocolo do aditamento (inciso III). Vale destacar que o § 1º do artigo exclui a aplicação desse procedimento para petições que envolvam análise de segurança e eficácia, e o § 2º permite a reversão automática da aprovação condicional em caso de indeferimento.

3.8.4. A que manifestação se refere ao inciso III do Art. 20? Inclui manifestação sobre o aditamento da análise otimizada ou seria apenas referente a análise do dossiê?

R: A manifestação a que se refere o inciso III do Art. 20 está relacionada ao aditamento específico previsto para a análise otimizada, mencionado no inciso I. Portanto, a manifestação da Anvisa é em relação ao aditamento protocolado.

3.8.5. Se a resposta à pergunta anterior indicar que a manifestação inclui o aditamento da análise otimizada, os incisos I e III do Art. 20 não estariam em conflito? O inciso I exige a manifestação da Anvisa para anuência ao aditamento da análise otimizada, enquanto o inciso III afirma que a aprovação condicional ocorre se não houver manifestação da Anvisa em até 90 dias após o protocolo do aditamento. Como esses dois requisitos se conciliam?

R: Os incisos I e III do Art. 20 não são conflitantes, pois tratam de etapas distintas no processo de análise. O inciso I refere-se à anuência do aditamento pela área técnica, ou seja, uma manifestação formal que aprova o aditamento específico para análise otimizada. Já o inciso III aborda a ausência de manifestação da Anvisa dentro do prazo de 90 dias após o protocolo do aditamento, o que permitiria a aprovação condicional. Em outras palavras, se a Anvisa não se manifestar dentro do prazo estabelecido, e o aditamento específico já tiver sido protocolado conforme o inciso I, a aprovação condicional será publicada.

3.9. Anexo I

3.9.1. Todas as AREE possuem o mesmo escopo de produtos que podem ser aceitos pela Anvisa para avaliação otimizada dos pedidos de registro e mudanças pós-registro?

R: Não. Cada AREE possui um escopo específico, definido com base em seu histórico de cooperação com a Anvisa. Esse escopo está explicitamente descrito no anexo I da IN.

3.10. Anexo II

3.10.1. Apesar de uma aprovação de registro, por exemplo, ter ocorrido com a utilização de termo de compromisso pós-comercialização (PMC), ela pode ser considerada como definitiva ou deve ser necessariamente considerada uma aprovação condicional?

R: Não. A documentação instrutória emitida pela AREE deve ser da avaliação para aprovação definitiva de comercialização do medicamento, vacina ou do produto biológico, ou seja, não será aceita documentação referentes a aprovações em caráter provisório ou condicional.

3.10.2. Para submissão de pedidos de regularização e pós-regularização pela via do procedimento otimizado de análise, as empresas precisam preencher checklists conforme anexos II e III da IN 289, bem como o formulário listando toda a documentação submetida e relatório de avaliação (no caso de regularização). É permitida a submissão desses checklists e formulários no idioma inglês?

R: Sim, é permitida a submissão em inglês desde que seja mantido exato conteúdo e sequência de informações. Uma versão em inglês da IN está disponível na [página de normas da Anvisa](#).

3.10.3. No artigo 11 é definido que o procedimento otimizado pode ser aplicado de forma completa ou parcial. Quais são os itens a serem preenchidos no Anexo II quando a estratégia adotada pela empresa for apenas a análise otimizada para parte da documentação e conforme os códigos de assuntos específicos disponibilizados pela ANVISA?

R: O formulário deve ser completamente preenchido. A empresa deve especificar claramente quais partes do registro estão sendo solicitadas para otimização de análise, preenchendo corretamente o campo "Partes do dossiê para as quais se solicita a análise otimizada", localizado na seção inicial intitulada "Informações Gerais".

3.10.4. No Anexo II, quando titular de registro optar por não escolher uma AREE é preciso preencher o Anexo II com a informação solicitada do nome da AREE e a data de aprovação?

R: Se a empresa optar pela via otimizada de análise, é obrigatório preencher o Anexo II e realizar o peticionamento específico com a documentação instrutória. Dessa forma, ao escolher a via otimizada, é mandatório selecionar uma AREE de referência.

3.10.5. Na instrução processual de aditamento para aplicação do procedimento otimizado de análise, a informação com a comprovação de que a(s) inspeção(ões) já tenha(m) sido agendada(s) junto à Anvisa deve ser incluída junto ao Anexo II?

R: Sim. É necessário que a empresa informe que o agendamento foi realizado.

3.10.6. Deve ser entendido que ao preencher o Anexo II está sendo autorizado à Anvisa o contato com a AREE para a partilha de informação relativa ao peticionamento e que nenhuma outra declaração deverá ser apresentada?

R: Sim. Se a AREE de referência tiver algum requisito para permitir a submissão da documentação instrutória à Anvisa, esse tema deverá ser tratado diretamente pela empresa ou pela detentora do registro junto à própria AREE.

3.11. Anexo III

3.11.1. Quando as informações de qualidade do DIFA submetidas à Anvisa (parte 3.2.S) forem diferentes, porém mais restritivas ou mais completas, o grau de qualidade do IFA pode ser considerado equivalente?

R: Sim. Caso o DIFA submetido à Anvisa possua condições mais restritivas de fabricação (por exemplo, sem uso de solventes recuperados ou com menos locais de fabricação do IFA) ou de especificação (testes adicionais), ou possuam informações mais completas (como, validação de metodologia analítica ou estudo de estabilidade) o grau de qualidade do IFA pode ser considerado equivalente.

Portanto, para se ter uma análise técnica mais rápida e harmonizada baseada em práticas de confiança regulatória, é importante que esses detalhes sejam evidenciados no Anexo 8 do Formulário de peticionamento e tenham seu impacto discutido em “Relatório contendo a avaliação da documentação demonstrando que o IFA objeto do pedido de regularização possui características essenciais equivalentes às aprovadas pela AREE” a serem submetidos no aditamento específico “12283 - CADIFA - Solicitação do procedimento otimizado de análise | Application for optimized analysis procedure”.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

[Instrução Normativa \(IN\) nº 289, de 20 de março de 2024](#). Estabelece, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 741, de 10 de agosto de 2022, os critérios aplicados para o procedimento otimizado de análise em que se utiliza das avaliações conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE) para análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos, produtos biológicos, vacinas e de carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA) em território nacional.

[Resolução da Diretoria Colegiada \(RDC\) nº 741, de 10 de agosto de 2022](#). Dispõe sobre os critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente em processo de vigilância sanitária junto à Anvisa, por meio de procedimento otimizado de análise.

[Resolução da Diretoria Colegiada \(RDC\) nº 750, de 6 de agosto de 2022](#). Estabelece procedimento otimizado temporário de análise, em que se utiliza das análises conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente para análise verificada das petições de registro e pós-registro de medicamentos, de produtos biológicos e seus insumos, e de carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), protocoladas na Anvisa após a vigência da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016 ([Revogado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 886 de 10/07/2024](#)).

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	27/09/2024	Emissão inicial