

## **VOTO Nº 328/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**

Processo nº 25351.905600/2023-10  
Expediente nº 0913398/23-3

Solicitação de excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no país do medicamento Ultravist 300 e 370 (iopromida) seja analisada à luz da RDC 753/2022.

Área responsável: Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança/Gerência Geral de Medicamentos  
Relatora: Meiruze de Sousa Freitas  
(*retorno de vistas*)

### **1. Relatório**

Trata-se do tema “Solicitação de excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no país do medicamento Ultravist 300 e 370 (iopromida) seja analisada à luz da RDC 753/2022”, pautado pela Segunda Diretoria - DIRE2 no Circuito Deliberativo - CD nº 446, de 10 de maio de 2023, ocasião na qual solicitei vista ao processo, para melhor compreensão do caso concreto.

O processo teve início com uma solicitação da empresa Bayer [2265901], de excepcionalidade **para submissão de uma petição de inclusão de nova indicação terapêutica** para Ultravist® (iopromida), com a apresentação de uma revisão literária para cumprimento do Documento 03 de mudanças do tipo 11, previstas pela RDC 73/2016: “*Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II*”.

A Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 19/2023/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA [2277695],

manifestou entendimento de que há racional científico no pleito de excepcionalidade apresentado pela empresa, e que é razoável considerar uma avaliação de petição de inclusão de nova indicação, para o medicamento Ultravist, por meio de dados de literatura, em analogia à previsão trazida pela RDC 753/2022.

O pleito foi submetido à avaliação da Procuradoria Federal junto à Anvisa por meio do DESPACHO Nº 757/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA [2485020], no qual se consultou, especificamente, "se, no caso em tela, há previsão para a excepcionalidade na análise de uma petição havendo norma vigente dispondo expressamente sobre determinada matéria".

Por meio do PARECER n. 00141/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU [2505168], o órgão jurídico ratificou o posicionamento externado em outras oportunidades de que:

a ) não se configura situação de excepcionalidade a utilização de uma norma para disciplinar/deliberar uma circunstância cujo conteúdo já se encontra regulamentado por outra norma, nem tampouco se configura excepcionalidade o tratamento do tema de forma contrária ao que se encontra expressamente disciplinado em uma norma, sob pena de incorrer em ilegalidade; e

b) pedido de excepcionalidade só é viável juridicamente de análise no âmbito desta Agência na hipótese de não haver norma para tratar da matéria ou na hipótese de haver norma, mas a mesma ser silente no trato do tema específico objeto do pleito.

## 2. Análise

Antes de adentrar à análise do caso em questão, faz-se mister recordar situação semelhante tratada no bojo do processo 25351.931790/2022-31, referente à proposta de excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no País do medicamento Prostokos (misoprostol) da empresa INFAN INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL S/A, protocolado em 08/04/2016, na vigência da RDC nº 48/2009, fosse analisado à luz da RDC nº 753/2022.

Cumprе ressaltar que a RDC nº 48/2009 dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento **pós-registro** de medicamentos e dá outras

providências, enquanto a RDC nº 753/2022 dispõe sobre o **registro** de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.

Atualmente, a norma que dispõe sobre pós-registro de medicamentos é a RDC nº 76/2016, a qual se encontra em revisão, em fase de Consulta Pública.

Naquela situação, a GESEF informou que pôde constatar que o embasamento das novas indicações pleiteadas pela empresa ocorreu baseado em dados de literatura, o que não é amparado pela RDC nº 48/2009 (vigente quando da submissão da petição) e nem mesmo pela RDC nº 73/2016 (vigente atualmente). As duas resoluções solicitam relatório contendo os resultados de estudos clínicos fase II e III.

Em consulta ao sistema Datavisa, foi observado que a petição de inclusão de indicação terapêutica foi arquivada a pedido da empresa INFAN, a qual alegou não possuir os dados solicitados em exigência técnica exarada pela área responsável pela análise. Posteriormente a essa ação, não foi identificada solicitação por parte da empresa de excepcionalidade para análise à luz de outra legislação, conforme a proposta da GESEF.

Na ocasião, o processo foi submetido à análise pela Procuradoria Federal junto à Anvisa para que fossem elucidadas as seguintes questões:

1) Há previsão para conceder excepcionalidade sem a solicitação da empresa interessada?

2) Há previsão para excepcionalidade na análise de uma petição havendo norma vigente dispondo expressamente sobre determinada matéria?

Em resposta, foi encaminhado o PARECER n. 00113/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU [2452861], que concluiu "que a resposta é negativa para ambos os questionamentos ali formulados", discorrendo sobre a impossibilidade de aplicação da figura de excepcionalidade para deliberar uma circunstância cujo conteúdo já se encontra regulamentado por outra norma.

No processo em questão, após manifestação da Procuradoria Federal junto à Anvisa, a GESEF acostou ao processo o **DESPACHO** Nº 78/2023/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA [2456668], no qual

registrou:

"Quanto ao questionamento acerca da condução da área para a referida petição, considerando a manifestação da Procuradoria Federal junto à Anvisa no PARECER n. 00113/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (2452861) pela impossibilidade de se aplicar a excepcionalidade no caso em discussão, a GESEF se manifestará pelo indeferimento da petição 0315643/19-5, em razão da não previsão na RDC 48/2009 e na RDC 73/2016 da submissão de inclusão de indicação terapêutica com base em dados de literatura científica." (grifo nosso)

A Segunda Diretoria, relatora de ambas matérias, recomendou à GGMED a atualização da RDC nº 73/2016, no que couber, para convergência com a RDC nº 753/2022, evitando medidas excepcionais e favorecendo o tratamento isonômico e previsível das petições submetidas à Anvisa. Tal recomendação foi acolhida pela área técnica, que informou já ter sido instruído o processo 25351.933454/2021-42 com proposta de revisão da RDC 73/2016, com a harmonização dos requerimentos técnicos de segurança e eficácia com a RDC 753/2022. Atualmente, o processo encontra-se em fase de Consulta Pública, tendo sido recentemente aprovada a prorrogação pelo prazo de 15 dias adicionais, a contar do término do prazo que se finda em 28 de agosto de 2023, motivada justamente pela necessidade de análise do texto para averiguação da harmonia com normas internacionais e com o estabelecido pela RDC nº 753/22.

Ainda com relação à prorrogação do prazo para Consulta Pública supracitada, acostou-se ao processo de revisão da RDC 73/2016 o OFÍCIO GFB no 269/2023 [2539881], do Grupo FarmaBrasil, no qual se solicita a prorrogação do prazo de contribuições em 15 (quinze) dias para que, desta forma, seja possível a realização de uma contribuição robusta ao texto da CP. Tal demanda evidencia a necessidade de discussões mais aprofundadas a respeito da proposta, de modo que a aprovação de uma excepcionalidade em condições que ainda estão em avaliação poderia comprometer a atuação desta Agência.

Tendo em vista a importância do atendimento às Boas Práticas Regulatórias para que se promova a melhoria da qualidade da regulação sanitária pelo aperfeiçoamento contínuo do processo regulatório, qualquer antecipação de aplicação de requisitos propostos na revisão pela figura da excepcionalidade pode configurar prejuízo ao processo, especialmente quando este está em fase de escrutínio público.

Desse modo, com vistas à manutenção do princípio da isonomia, entendo ser razoável adotar as mesmas tratativas adotadas no processo 25351.931790/2022-31, no qual a área técnica informou que se manifestará pelo indeferimento da petição, visto tratar-se de propostas semelhantes (excepcionalidade para análise de processo de pós-registro à luz de RDC de registro de medicamentos inovadores).

### 3. Voto

Considerando as conclusões do parecer da Procuradoria Federal junto à Anvisa a respeito da impossibilidade de aplicação da figura de excepcionalidade pra deliberar uma circunstância cujo conteúdo já se encontra regulamentado por outra norma; e o prazo recém ampliado para a Consulta Pública referente à revisão da RDC 73/2016, motivado pela necessidade de averiguação da harmonização com normas internacionais e com o estabelecido pela RDC 753/2022; manifesto-me **contrário** à proposta de que a nova indicação terapêutica no país do medicamento Ultravist 300 e 370 (iopromida) seja analisada à luz da RDC 753/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 29/08/2023, às 17:25, 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 **2556382** e o código CRC **0163A0F2**.

## **VOTO Nº 107/2023/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.905600/2023-10  
Expediente nº 0455683/23-9

Solicitação de excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no País do medicamento Ultravist 300 e 370 (iopromida) seja analisada à luz da RDC 753/2022.

Área responsável: Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança/Gerência Geral de Medicamentos  
Relatora: Meiruze de Sousa Freitas

### **1. Relatório**

Trata-se de excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no País do medicamento Ultravist 300 e 370 (iopromida) da empresa Bayer SA, seja realizada por meio de subsídios de revisão literária.

O medicamento em questão seria o Ultravist (iopromida) 300 e 370 que atualmente encontra-se devidamente registrado com as seguintes indicações, conforme descrito em [bula](#):

#### **-Ultravist® (iopromida) 300**

Realce do contraste na tomografia computadorizada (TC), arteriografia e venografia incluindo angiografia intravenosa/intra-arterial por subtração digital (DSA), urografia intravenosa, visualização de cavidades corporais (por exemplo, artrografia) com exceção de exames do espaço subaracnoide (mielografia, ventriculografia e cisternografia).

#### **- Ultravist® (iopromida) 370**

Realce do contraste na tomografia computadorizada (TC), arteriografia incluindo angiografia intravenosa por subtração digital (DSA) e especialmente angiocardiografia, urografia intravenosa, visualização de cavidades corporais (por exemplo, artrografia) com exceção de exames de espaço subaracnoide (mielografia, ventriculografia e cisternografia).

A empresa pretende incluir a seguinte indicação:

“Ultravist® (iopromida) é indicado para uso em mamografia com contraste (CEM), para avaliar e detectar lesões conhecidas ou suspeitas da mama”

Esse é o relatório e passo à análise.

## 2. **Análise**

A empresa informa que em 2019, Zanardo et al. publicaram uma revisão sistemática relatando os detalhes dos protocolos de mamografia com contraste (CEM) usados em estudos clínicos. Ela ainda relata que a sensibilidade e a especificidade da Ressonância Magnética (RM) de mama e da mamografia com contrastste (CEM) são comparáveis, dependendo do cenário clínico. Ressalta que a CEM foi estudada para detectar lesões que não foram detectadas com imagens mamográficas padrão, apresentando uma alternativa à RM, principalmente em pacientes que podem ter contraindicações. No cenário pré-cirúrgico, a CEM demonstrou altos níveis de sensibilidade, especificidade e acurácia, o que pode afetar os planos cirúrgicos estabelecidos pelo paciente. Ainda informou que a indicação proposta foi aprovada na Europa em 20 de janeiro de 2023.

A empresa também enviou o Clinical Overview com informações para a nova indicação. Importante ressaltar que o referido documento não foi analisado quanto ao seu conteúdo nessa avaliação de excepcionalidade. A avaliação do mérito ocorrerá apenas no momento da análise da eventual petição de inclusão de nova indicação.

Em relação ao pleito apresentado, de fato, conforme informado pela empresa e previsto na RDC 73/2016, para inclusão de nova indicação seria necessária a apresentação de relatório de segurança e eficácia, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II, se aplicável. A revisão da referida RDC está na agenda regulatória de 2021-2023 sendo que, uma das principais intenções da atualização seria adequar os critérios de avaliação de segurança e eficácia aos já

considerados na resolução vigente de registro, que foi recentemente atualizada. A [RDC 753/2022](#), que tratado registro de medicamentos sintéticos, permite que dados de segurança e eficácia sejam obtidos por meio da via de desenvolvimento abreviado. De acordo com o artigo 28 da referida RDC:

Art. 28. Para solicitação de registro pela via de desenvolvimento abreviado podem ser aceitas como evidências para comprovação de segurança e eficácia:

I - estudos clínicos;

II - estudos não clínicos;

III - estudos ponte;

IV - literatura científica; ou

V - dados técnicos.

Considerando que a regulamentação vigente permite a submissão de literatura científica como evidência principal para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamentos novos e inovadores, a GESEF entende que seria tecnicamente razoável considerar a nova indicação do contraste subsidiada por dados de literatura.

Contudo, é importante ressaltar que, conforme previsto no §2º do art. 28 da RDC 753/2022, nos casos em que as evidências principais de segurança e eficácia sejam baseadas em dados provenientes da literatura científica ou dados técnicos, a solicitação do registro deve ser acompanhada de estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e um medicamento comparador, além de comprovação de experiência atual de comercialização, demonstrando o uso estabelecido do IFA no exterior sob condições similares de uso, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança. Dessa forma, essa condicional não seria diferente para petições pós registro.

A GESEF ressalta que as evidências de literatura para embasar o registro de um medicamento não é apenas uma juntada de diversos artigos publicados sobre o fármaco. Espera-se que seja feita uma revisão sistemática para buscar as evidências disponíveis, no intuito de identificar, selecionar e interpretar criticamente toda pesquisa relevante para o tema por meio de uma metodologia de revisão rigorosa, confiável e reproduzível. Deve ser feita uma avaliação crítica por parte da empresa sobre a qualidade e a aplicabilidade de todas as publicações apresentadas frente aos pleitos do registro. A comprovação de eficácia e segurança com base em dados de literatura deve ser feita por meio de estudos clínicos publicados



em revistas indexadas. Apesar da resolução não determinar um número necessário de publicações para subsidiar uma submissão baseada em dados de literatura, os dados provenientes da literatura científica para suportar petições de registro ou de pós registro de um medicamento devem prover evidência substancial da eficácia e segurança clínica da associação para a indicação e as condições de uso pleiteadas. A solidez dessas evidências advém em especial da identificação de diferentes publicações de alta qualidade que convergem para resultados semelhantes. Os medicamentos utilizados nos estudos clínicos devem possuir qualidade, eficácia e segurança já conhecidos e um histórico amplo de comercialização. Neste contexto, é preciso que a empresa avalie criticamente se as evidências da literatura científica que pretende apresentar para subsidiar a nova indicação serão capazes de fornecer todas as informações necessárias para a avaliação regulatória e subsidiar a análise crítica da relação benefício-risco.

A GESEF, ainda informa que está em elaboração o Guia para submissão de registro baseado em dados de literatura, e recomenda que, enquanto este não seja publicado, sejam seguidas as orientações da versão publicada na Consulta Dirigida nº 8/2021.

Uma vez que a petição é um pós-registro de inclusão de nova indicação terapêutica no País, onde o arcabouço técnico para sua aprovação tem o mesmo mérito de um medicamento inovador estabelecido pela RDC nº 753/2022, esta relatoria entende que neste caso a petição poderá ser analisada à luz da RDC nº 753/2022.

Sendo esta, a análise do pleito em questão.

### 3. **Voto**

Por todo exposto, voto pela APROVAÇÃO da excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no País do medicamento Ultravist (iopromida) 300 e 370 da empresa Bayer S/A, seja analisado à luz da RDC nº 753/2022, conforme orientações no corpo do voto.

Adicionalmente, indico que a GGMed deve realizar a adequação da norma de pós-registro RDC 73/2016, considerando os avanços da RDC 753/2022.

Este é o meu voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada, nessa forma, solicito a inclusão em Circuito



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 05/05/2023, às 17:02, 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 **2371104** e o código CRC **3DCEF8CE**.

**Referência:** Processo nº  
25351.905600/2023-10

SEI nº 2371104