

**VOTO Nº 133/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.912315/2022-66

Analisa a proposta de abertura de processo regulatório e proposta de RDC que estabelece procedimento otimizado temporário de análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos, produtos biológicos e suas substâncias ativas, 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 setembro de 2016.

Área responsável: GGMed e GGBIO

Agenda Regulatória 2021-2023: Tema 8.36 - Aproveitamento de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente para fins de regularização de produtos no âmbito da GGMed

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Cuida-se da proposta de abertura de processo regulatório e proposta de RDC para estabelecer procedimento otimizado e temporário de análise, em que se utiliza das análises conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE), para análise verificada das petições de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, e suas substâncias ativas, e de carta de adequação de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), protocoladas na Anvisa após a vigência da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016.

Adicionalmente, propõe-se dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta pública (CP) para o futuro ato normativo, em virtude da necessidade de enfrentamento ainda dos impactos da Pandemia houve acúmulo excessivo de petições aguardando análise e decisão nas filas da Anvisa, prejudicando significativamente o acesso da população a medicamentos regulados pela Anvisa que tenham o potencial de melhorar a saúde e a qualidade de vida da população brasileira, bem como em descumprimento dos prazos legais estabelecidos. Contudo, proponho que o Monitoramento da Avaliação do Resultado Regulatório (M&ARR) seja feito na consolidação da proposição da IN, considerando o alinhamento da proposição normativa com a Consulta Pública nº 1.018 de 18 de agosto de 2022 que dispõe sobre a proposta de Instrução Normativa que estabelece as modalidades e 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 e produtos biológicos, e de carta de adequação de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), em território nacional.

Soma-se a situação do cenário de estrangulamento das atividades os seguintes fatos:

- Priorização de análise até maio de 2023 das petições de registro e pós-registro de medicamentos e vacinas utilizados na prevenção, tratamento e suporte terapêutico para o uso em pacientes com Covid-19;
- Acompanhamento dos termos de compromissos relativos à aprovação de registro e pós registro de medicamentos em virtude da pandemia. Em consulta à GGMED e GGBIO, temos, como informações parciais, cerca de 230 termos que precisam ser monitorados e avaliados, quanto ao cumprimento integral;
- Adoção de medidas para avaliação priorizada de petições de registro e pós-registro de medicamentos em virtude da crise de abastecimento estratégico na cadeia farmacêutica;
- Adoção de medidas extraordinárias com o objetivo de proteger a saúde pública em função da mais recente emergência sanitária, a Monkeypox.

Certamente, a questão não é simples e nos coloca diante de um grande problema para os diferentes atores envolvidos direta ou indiretamente com o tempo de espera das filas de análise da Anvisa.

Conforme dados consolidados pelas áreas técnicas da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) e a atual Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO), há um acúmulo do número de petições fora dos prazos estabelecidos pela Lei 13.411/2016. Neste sentido relembro os ditames da Lei:

[Art. 17-A](#). Os prazos estabelecidos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamento levarão em conta os seguintes critérios:

(...)

§ 2º Os prazos máximos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamento serão, respectivamente:

I - para a categoria prioritária, de cento e vinte dias e de sessenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de priorização;

II - para a categoria ordinária, de trezentos e sessenta e cinco dias e de cento e oitenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de registro ou de alteração pós-registro.

(...)

§ 5º Os prazos mencionados no § 2º poderão ser prorrogados por até um terço do prazo original, uma única vez, mediante decisão fundamentada da Anvisa expedida em, no mínimo, quinze dias úteis antes do término do prazo original.

(...)

§ 7º O descumprimento injustificado dos prazos previstos neste artigo implica apuração de responsabilidade funcional do servidor ou dos servidores que lhe derem causa, nos termos da [Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990](#).

Dessa forma, de modo a reduzir os riscos da aprovação de medicamentos sem avaliação e a adoção de medidas legislativas mais radicais, estendida pelo cenário de limitação de quantitativo da força de trabalho da Anvisa e crescente número de petições submetidas à avaliação pela GGMED e GGBIO, apresentamos esta proposição regulatória que nasceu após um exauriente debate com os gestores, servidores e setor regulado. Entretanto, é importante considerar que várias medidas foram projetadas e que desde janeiro de 2021, a DIRE2 vem prospectando e apresentando à área de registro a necessidade de

adoção de análise baseada em risco e classificação dos processos por meio de matriz de risco, bem como a necessidade de adoção de procedimentos de avaliação otimizada, baseado em aspectos da confiança regulatória e da responsabilização legal de um setor que se beneficia diretamente com a referência regulatória da Anvisa há mais de 20 anos, e nitidamente cresceu em aspectos de qualidade e eficiência.

Por estas razões, a questão se revela como alto grau de urgência e gravidade.

Neste contexto, apresenta-se a proposição regulatória para adoção temporária de Resolução de Diretoria Colegiada que estabelece os requisitos e condições sanitárias para implementação do 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 e produtos biológicos, e suas substâncias ativas, e de carta de adequação de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), protocoladas na Anvisa após a vigência da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016.

Esta proposta se enquadra nas definições descritas pela [Portaria nº 1.741 de 12 de dezembro de 2018](#), que estabelece as diretrizes e procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Anvisa, para seguir um rito simplificado, com as dispensas de Análise de Impacto Regulatório (AIR), de Consulta pública (CP) e de Monitoramento e da Avaliação do Resultado Regulatório (M&ARR). Entretanto, ainda que tenha justificativa para a dispensa do monitoramento, considerando que a vigência proposta é de 180 dias, proponho o M&ARR seja realizado de forma simplificada quando finalizar a vigência da RDC ou do fechamento da Consulta Pública nº 1.108/2022.

Para avançar nas discussões, em março deste ano, solicitei um levantamento com as informações relativas a todas as substâncias ativas que estavam na fila aguardando análise de registro de medicamentos novos e inovadores (novos, novos priorizados, novos doenças raras, inovadores e inovadores priorizados), conforme DESPACHO Nº 310/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI 1805281).

Como resultado, a GGMed relatou um aumento significativo e crescente na entrada de petições de registro de medicamentos novos e inovadores entre 2019 e 2021, possivelmente em decorrência da pandemia. A entrada média dessas petições no período da pandemia aumentou 32% em relação às entradas de 2019, sendo o impacto substancialmente maior para a categoria de medicamentos inovadores. A Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) e a extinta Coordenação de Inovação Incremental (COINC), que foi incorporada à GESEF, foram as áreas responsáveis pela avaliação de segurança e eficácia de medicamentos sintéticos novos e inovadores.

Após reuniões que foram realizadas entre esta Segunda Diretoria e os gestores da GGMed, concluímos, no dia 05 de abril de 2022, que a GGMed deveria proceder com abertura de processo regulatório e elaborar proposição de ação regulatória para tratamento das filas de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, conforme DESPACHO Nº 491/2022/SEI/DIRE2/ANVISA.

Também referencio o processo apensado, em especial o Processo nº 25351.909467/2022-81, que se inicia com:

- o DESPACHO Nº 553/2022/SEI/DIRE2/ANVISA de 14 de abril de 2022 que encaminhou à GGMed proposta preliminar desta RDC para compor a abertura do processo regulatório;
- a apresentação do diagnóstico e proposição de ações regulatórias para reduzir o tempo de resposta da Anvisa nas filas de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, realizada pela antiga Gerência Geral de

Medicamentos e Produtos Biológicos; e

- a versão mais atual da minuta compartilhada entre os gestores da GGMED.

As versões preliminares da proposta foram trabalhadas com esta Segunda Diretoria e a extinta Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, com representantes de suas áreas, por meio de reuniões virtuais e compartilhamento da minuta. Ainda, foi concedido acesso às Quarta e Quinta Diretorias para contribuições e melhorias.

Com a versão aprimorada, o documento foi apresentado às entidades representativas dos fabricantes de medicamentos e produtos biológicos, por meio de reuniões virtuais. Ao total, foram 2 (duas) reuniões com todo setor e duas reuniões solicitadas por 2 associações isoladamente para saneamento de algumas dúvidas. Estas, oportunamente, ocorreram nos dias 12 de abril, 20, 27 e 30 de maio de 2022.

Alinhada às boas práticas regulatórias, desde junho de 2022, o processo foi tramitado a todas as diretorias. O processo é composto de VII volumes, instruído com pareceres, notas técnicas, ofícios recebidos, publicações da ciência regulatória, exemplo de pareceres públicos emitidos pelas autoridades referenciadas, bem como o panorama das filas.

Na ROP 14/2022, apresentei brevemente o Informe N° 1/2022 SEI/DIRE2/ANVISA sobre o processo para esclarecer que considerarei necessário que, antes da deliberação, os autos passassem pela avaliação dos novos gestores da GGMED e GGBIO, nos termos do DESPACHO N° 1059/2022/SEI/DIRE2/ANVISA.

Nesta esteira, também, tendo em vista os avanços nas discussões para a proposição de consulta pública da Instrução Normativa sobre as práticas de *Reliance* específica para medicamentos, que estamos construindo desde outubro de 2021, o processo retornou às gerências gerais e em conjunto com um grupo de servidores as áreas propuseram alinhamento entre esta medida regulatória provisória (versão previamente discutida com gestores e Associações) e a definitiva (Consulta Pública - CP 1.108/2022 da IN). A proposta de minuta de RDC, documento SEI!1992349, foi construída de forma colaborativa com a participação de servidores da GGBIO, GPBIO, GGMED, Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos (GQMED), Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos (COIFA) e Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF).

Esta relatoria acatou a proposta, entendendo que ficaria mais coerente a separação da avaliação otimizada em *Reliance* e a avaliação baseada em risco, sobretudo após a melhoria na fila de análise de registro dos medicamentos genéricos e similares. Somase, que o projeto de avaliação baseada em risco também pretende adotar um modelo de trabalho que bebe da fonte e da lógica racional do Operador Econômico Autorizado (OEA), o qual será prioritariamente direcionado a genérico e similares, fabricados no Brasil.

Assim, a Segunda Diretoria, no que foi pertinente, acatou o texto e ajustou a redação dos artigos, mantendo a coerência, o racional e a estruturação da proposta normativa apreciada pela Procuradoria Federal junto à Anvisa. Mesmo sendo uma norma de processo, após contribuições da área técnica GGMED e GGBIO, bem como sugestões pontuais da Dire 4, às quais já estendo os meus agradecimentos, a relatoria, após a consolidação da minuta, submeteu a proposição novamente à apreciação da Procuradoria Federal junto à Anvisa.

## 2. **Análise**

## **a) Considerações iniciais**

A Anvisa vem ao longo dos anos se esforçando para melhorar o seu desempenho regulamentar e acelerar os tempos de aprovação de medicamentos e produtos biológicos. Contudo, continuamos a enfrentar desafios devido às restrições de recursos humanos. Em paralelo, é latente a necessidade de favorecer o acesso às novas tecnologias terapêuticas, bem como aos medicamentos biossimilares, genéricos e similares que compõem as estratégias da assistência farmacêutica, no âmbito público e privado.

A avaliação da qualidade, eficácia e segurança para fins de registro e alterações pós-registro dos medicamentos é considerada uma das principais funções da Anvisa, a qual impacta diretamente na saúde pública. Assim, a implementação de medidas que apoiam o desempenho regulatório seguramente beneficia a população brasileira.

Aspectos relacionados ao atraso na disponibilização de novas tecnologias, a medicamentos biológicos, genéricos e similares aos brasileiros também estão diretamente ligados ao tempo que as petições de registro e pós registro aguardam na fila até serem concluídas.

Certamente, a adoção de análise otimizada seja por meio da confiança regulatória ou por avaliação baseada em risco, compreende a superação de algumas barreiras, em especial mudança de paradigma interno.

A proposição em mesa se sustenta na avaliação, fundamentada no *Reliance* (confiança regulatória), e que os benefícios da promoção ao acesso a medicamentos já aprovados por avaliação regulatória de autoridade reguladora estrangeira equivalente à Anvisa, superam os riscos de manter os pedidos de registro ou alteração pós registro de medicamentos nas filas da Anvisa.

As ações, fiscalizações e decisões de conformidade da Anvisa são baseadas nas melhores evidências, informações e ciência disponíveis. Essas evidências são analisadas objetivamente e se baseiam na [estrutura de tomada de decisões da agência para identificar, avaliar e gerenciar riscos à saúde](#).

Quando as evidências relevantes são incompletas ou inconclusivas, uma abordagem de precaução deve ser adotada. À medida que novas informações se tornam disponíveis, o risco pode mudar, exigindo abordagem diferente para a verificação de conformidade e otimização das atividades.

Essas breves considerações são apenas para pontuar que as regulamentações da Anvisa devem considerar a legalidade, buscar uma avaliação integral do cenário e ponderar se os benefícios superam os riscos.

## **b) Dos impactos da pandemia**

Antes de aprofundar no tema regulamentar, mais uma vez destaco que a realidade imposta pela pandemia da COVID-19 fez com que a atual GGBIO e GGMed não medissem esforços para focar na análise das petições e emergências diretamente relacionadas ao tema. O empenho de grande parte dos servidores e gestores foi dirigido para acelerar a disponibilização de medicamentos e vacinas utilizados no combate aos danos da COVID-19. Ainda que a situação tenha contribuído para agravar a situação das filas de análises, tenho que registrar que essa foi a decisão mais adequada e necessária para salvar vidas. Os servidores da área de registro de medicamentos, certamente, se somam ao seleto grupo denominado como os “heróis da pandemia”.

Para atender prazos tão estreitos e manter a segurança na disponibilização dos

produtos, a área de registro de medicamentos, praticamente atuou com dedicação exclusiva para analisar os processos relacionados à COVID-19. Este foi o objetivo mais estratégico da Segunda Diretoria e das suas áreas vinculadas, em especial a Gerência Geral de Medicamentos e Gerência de Produtos Biológicos.

Não há dúvidas que essa condição tão desafiadora teve vários impactos, incluindo o crescimento do passivo de petições de medicamentos e produtos biológicos que aguardam análise da Anvisa.

Registra-se que, neste período, o setor regulado também se recolheu, pois entendeu o quanto a pandemia exigia da Anvisa, sendo, praticamente, a atuação em tema único.

O reduzido corpo técnico das áreas de registro de medicamento também colabora significativamente no tempo de espera para manifestação da Anvisa para um grande número de petições. Soma-se a essa situação, o prazo de resposta de outras inúmeras demandas que alcançam esta Agência, inclusive as crescentes solicitações de órgãos externos.

Nesse montante, há medicamentos que tiveram oneroso custo de pesquisa e desenvolvimento que ainda aguardam a nossa decisão, apesar de ultrapassados os prazos legais e a previsibilidade.

### **b.1) O que já foi feito?**

Esclareço que esta Segunda Diretoria, por reiteradas vezes, alertou sobre o estrangulamento enfrentado pela GGMed e propôs estratégias que buscavam recompor o quadro de avaliadores, por meio de força tarefa, remanejamento interno, entre outras ações. Contudo, tais alternativas não foram concretizadas e não tiveram êxito (SEI 25351.904124/2022-21). Também, as oportunidades de debate com demais atores públicos sobre a necessidade de realização de concurso público não foram, nenhuma vez, por mim desperdiçadas.

Ainda, no intuito de contribuir com a realização de atividades pelas unidades da GGMed que tem característica de serem não exclusivas de servidores da Anvisa, esta Diretoria apoiou a proposta de contratação de consultores para elaboração de projetos e de aprimoramento das avaliações técnicas dos servidores, nos mesmos moldes que já ocorrem em outras Gerências-Gerais. Entretanto, observamos que a proposta inicialmente foi mal compreendida e sofreu resistência por parte de servidores da GGMed e da Univisa. Após feitos os devidos esclarecimentos à GGMed e suas unidades técnicas, a proposta segue em reavaliação pelas áreas afetas.

Também, foi acordada força tarefa interna, contando com o apoio da COINC à época. Iniciada em abril de 2021, a força tarefa destinou, por seis meses (dois ciclos de produtividade), cerca de 53% da força de trabalho da COINC para demandas da GESEF. Essa força tarefa, entretanto, levou a um atraso na análise das petições de medicamentos inovadores. Outras estratégias à época foram discutidas, porém sem grandes avanços. A justificativa dos gestores foi que “a falta de servidores impede o tratamento dessa grave situação”.

Destaco a participação da GGMed e GGBIO no projeto Orbis, criado com o objetivo de fornecer estrutura para submissão e análise simultânea de produtos oncológicos entre as agências reguladoras estrangeiras participantes. Considera-se um exemplo para otimizar as análises, facilitando a convergência e o acesso célere às terapias inovadoras contra o câncer em múltiplos países, como: Estados Unidos, Austrália, Brasil, Canadá,

Singapura e Suíça.

A iniciativa do projeto Orbis é do Centro de Excelência em Oncologia (*Oncology Center of Excellence – OCE*), que faz parte da agência norte-americana de regulação (*Food and Drug Administration – FDA*). Até o momento, a Anvisa já concluiu a avaliação de 13 medicamentos por meio do projeto e outros 14 estão em andamento.

Adicionalmente foram adotadas outras ações de melhorias e racionalização nas áreas da GGMed. Cito a ação na fila de medicamentos clones, com a publicação do Edital de Chamamento nº 3/2022 que trouxe simplificação nos processos de análise e decisão, resultando no deferimento de 113 registros de medicamentos e na avaliação de 992 petições de assuntos variados como, por exemplo, registro, nome comercial e rotulagem. Esses resultados permitiram o deslocamento de parte da força de trabalho da Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial - CBRES para outras áreas de registro da GGMed, e, no momento, o processo de registro de medicamento-clone mais antigo que aguarda a análise da Anvisa foi peticionado em 22/08/2022.

Também foram implementadas as ações de racionalização na GPBio, resultando na rápida e eficiente análise de mais de duas centenas de petições de pós-registro de medicamentos biológicos. De igual maneira, foram colocados em análise grande parte da fila de registro de medicamentos genéricos e similares, conforme planilha presente nos autos.

Apesar dos esforços de todos, infelizmente, ainda há atraso na conclusão das petições, impedindo que pacientes tenham acesso a novos tratamentos e medicamentos desenvolvidos com novas tecnologias, sem contar os efeitos econômicos, uma vez que novas oportunidades geram novas demandas, que contribuem com o desenvolvimento e a promoção do país.

Persevero que, em todas essas discussões, a missão de saúde pública foi o alicerce e a projeção a ser alcançada, conforme o evidente papel da Agência, refletido na avaliação científica e aprovação regulatória dos medicamentos e vacinas utilizados na promoção da saúde e no tratamento de diversas enfermidades. Nosso compromisso de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos sujeitos à vigilância sanitária é permanente e inafastável, o qual considero essencial para gerar a confiança da população brasileira nesta autarquia.

## **b.2 Qual o cenário a ser enfrentado?**

Na fila, temos mais de 40 petições referentes a medicamentos novos, 33 petições de registro de medicamentos biológicos (5 desses são registros prioritizados e 1 para doença rara) e 54 petições de registro de medicamentos inovadores, aguardando avaliação de segurança e eficácia da Anvisa. Apenas, para exemplo, na fila de medicamento novo, temos processos que entraram na Anvisa em 2019, 2020, 2021 e 2022.

Entre essas petições podemos encontrar alternativas terapêuticas para doenças não menos graves que a Covid-19 e que estão relacionadas ao agravamento do quadro com alto risco de óbito, tais como insuficiência renal, cardíaca, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e tantas outras patologias.

Para fins de ilustração, temos na mesma fila de análise aguardando a decisão Anvisa solicitações de registro de medicamentos com diferentes graus de risco, tais como:

- Medicamento isento de prescrição, como a associação dipirona + cafeína + orfenadrina; paracetamol e ibuprofeno gotas;

- Medicamento de uso tópico com cetoconazol + betamesona + neomicina;
- Anticonvulsivantes como o divalproato de sódio e primidona;
- Oncológico como docetaxel e temozolomida que é indicada no tratamento de pacientes com Glioblastoma;
- Antibióticos como cefepima, amoxicilina + clavulanato e ciprofloxacino.

Há também 981 petições de pós registro de medicamentos similares, genéricos e novos; 452 de medicamentos biológicos que ainda não tiveram a análise iniciada, referentes a assuntos variados, como inclusão ou substituição de via de administração, inclusão ou modificação de indicação e outras alterações de tecnologia farmacêutica, tais como alteração de processo de produção, excipiente, insumo farmacêutico ativo, embalagem, método analítico e outras que impactam diretamente na fabricação dos medicamentos regularizados.

Na área de eficácia e segurança, além de outros assuntos de pós registro, há 91 petições sobre alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos, das quais 50 petições aguardam avaliação da Anvisa há mais de 180 dias, com petições que entraram em 2020, 2021 e 2022. Neste sentido, a bula do medicamento comercializado no Brasil pode estar desatualizada quando comparada à bula atualizada e aprovada por uma AREE, situação que não contribui para o uso racional do medicamento e a segurança do paciente.

Nas petições de pós-registro temos assuntos variados, como alteração de posologia, ampliação de uso, inclusão e exclusão de indicação, as quais aguardam decisão da Anvisa há mais de 180 dias.

Também há 121 processos em diferentes estágios de avaliação, distribuídos entre medicamentos novos e as inovações incrementais aguardando a conclusão da Anvisa. Sem temor de ser repetitiva, na fila da Anvisa há medicamentos estratégicos e essenciais para a manutenção da saúde, e, portanto, não devemos ficar inertes diante de uma situação que envolve acesso, redução de custos de tratamento e regulação do mercado farmacêutico no país.

Pontua-se que a área de registro de biológicos, na qual havia um controle maior dos prazos de análise e dos processos, publicou 56 Resoluções (RE) para prorrogar os prazos de avaliação e decisão de registro em função da Lei nº 13.411/2016, conforme se segue:

- Em 2020 foram publicadas 12 RE de Prorrogação de Prazo Pós-Registro e 7 de Registro;
- Em 2021 foram publicadas 12 RE de Prorrogação de Prazo Pós-Registro e 11 de Registro; e
- Em 2022, até o momento, foram publicadas 7 RE de Prorrogação de Prazo Pós-Registro e 7 de Registro.

Esclareço que na rotina insana de controlar os processos e focar nas ações mais prioritárias, as demais áreas de registro e pós-registro da GGMed que tiveram os prazos ultrapassados, não adotaram a conduta administrativa de publicar as respectivas prorrogações. Contudo, tal ação já foi corrigida e as áreas restabelecerão a rotina das publicações.

Destaco alguns pontos da nota técnica acostada no processo e emitida pela GGMED, na qual consta que foi elaborado um exercício com os dados sobre a composição da fila de análise, classificados como restritos. Há aproximadamente 45 petições de registro de moléculas novas que possuem autorização de pelo menos uma autoridade reguladora. Nesse sentido, não parece ser razoável aguardar 2 anos pela aprovação de um medicamento pela Anvisa, sendo que o mesmo já foi aprovado em outras agências e já está sendo utilizado em outros países. Também, neste documento, constam exemplos de como seriam a avaliação de medicamentos dada a extensão de informações descritas nos pareceres e outros documentos públicos, disponíveis no portal de agência reguladora e que apoiou proposição normativa e vem sendo utilizada pela Anvisa.

Neste contexto, em que parte expressiva dos produtos que aguardam análise já foram avaliados e aprovados por autoridades reguladoras com regramento técnico e práticas equivalentes às atualmente adotadas pela Anvisa, não é racional desconsiderar as avaliações já realizadas por parceiros equivalentes à Agência, e impor a esses processos a mesma régua de risco, duplicando na mesma profundidade as análises técnicas a serem feitas pela Anvisa.

As consequências podem se agravar, caso permaneçamos inertes ao cenário apresentado, ou aguardando a conclusão da aprovação da Instrução Normativa e os seus efeitos. Acrescenta-se que a medida prevista na IN em consulta pública será aplicada para os novos processos e não se aplica ao passivo. Deste modo, é real e palpável a necessidade da adoção desta medida transitória para apoiar os gestores e servidores na avaliação e conclusão dos processos.

Certamente, temos outras ações em curso e que visam racionalizar os nossos processos. Todavia, neste momento, se faz necessário sopesar o cenário e a experiência adquirida até aqui, uma vez que estamos diante de um crescente desafio e da necessidade de superação. Assim, cabe à Anvisa, no limite de suas competências legais, adotar ações para minimizar os impactos decorrentes da crise sanitária e da redução do quadro de servidores.

### **c) Estratégia de outras autoridades**

Autoridades Reguladoras Estrangeiras também se esforçam para melhorar seus regulamentos e acelerar os tempos de aprovação, mesmo diante dos desafios e restrições de recursos hoje experimentados pela Anvisa. Pontua-se que o cenário de carga de trabalho crescente, tecnologias avançadas e conhecimentos limitados, somado à insuficiência de recursos humanos, exigem que as Autoridades Reguladoras Estrangeiras também alavanquem iniciativas de convergência regulatória, procedimentos de registro colaborativo e o funcionamento de redes regionais, continentais e internacionais, visando o cumprimento dos respectivos mandatos regulamentares. Deste modo, a tendência, em todas as discussões, é recomendar a implementação da avaliação baseada em risco, a adoção de um processo de revisão abreviado e uma estrutura para Boas Práticas de Confiança, a fim de evitar a duplicação de esforços e otimizar a análise dos processos de registro, tudo em prol da promoção da saúde das populações de cada país.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), *Reliance* pode assumir muitas formas e ser aplicado em graus variados nas avaliações, decisões ou outras informações oficiais de outras autoridades e instituições.

Lembro que a OMS definiu *Reliance* (confiança) como “o ato pelo qual uma Autoridade Reguladora Nacional (ARN) em uma jurisdição pode levar em consideração ou dar peso significativo ao trabalho realizado por outro regulador ou outra instituição confiável

para tomar sua própria decisão”. As ARNs em ambientes com recursos limitados podem aplicar vias regulatórias facilitadas (facilitated regulatory pathways - FRPs) para atender às expectativas dos pacientes, traduzido no acesso oportuno a medicamentos e acelerar o processo de revisão regulatória, condensando os elementos considerados na revisão de novos medicamentos. Tais ARNs continuam a ser responsáveis pelas decisões regulamentares tomadas através das vias regulatórias facilitadas e desta forma conseguem manter a soberania na tomada de decisões regulamentares. A aplicação dessas vias deve ser desenvolvida em estruturas legais apropriadas e dentro dos limites de recursos proporcionais. (disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458939/>).

A Coalizão Internacional de Reguladores de Medicamentos (ICMRA, na sigla em inglês), foro executivo do qual a Anvisa faz parte, elaborou em 2020 declaração específica sobre o tema. A regulamentação desse tema se mostra necessária considerando o protagonismo internacional da Anvisa; o alicerce construído ao longo dos anos para promoção da convergência do arcabouço regulatório da Agência com os principais fóruns internacionais de medicamentos, os acordos firmados com parceiros estratégicos; a realidade imposta de limitação de recursos humanos, bem como o atual nível de amadurecimento alcançado pela Agência.

Em sua publicação “Princípios de dependência regulatória: conceitual e recomendações”, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) especificou tacitamente que há necessidades de um sistema regulatório eficiente, por exemplo com a implementação de modelos de dependência que podem contribuir para melhorar o desempenho de uma Autoridade Reguladora Nacional. Assim, a ARN deve constituir a base sobre quais as ARNs adotarão modelos de confiança para implementar as Boas Práticas de Confiança (*Good Reliance Practice*).

Saliento que, de acordo com a OPAS, os princípios basilares dos modelos de *Reliance* são soberania, transparência, consistência, base legal e competência. A compreensão desses princípios deve orientar a tomada de decisões das ARNs para a adoção e implementação de práticas de confiança.

Embora a decisão final sobre a aprovação de um medicamento ou produto biológico para comercialização seja uma decisão soberana de cada ARN, com base no que é apropriado ao perfil da população e no nível de tolerância ao risco existente em uma determinada sociedade, grande parte do trabalho que forma a base científica para a decisão de registro de um medicamento ou produto biológico é bastante semelhante, se não idêntica, entre os vários reguladores, especialmente, entre as ARNs mais bem estruturadas.

Dentre outros fatores, a convergência dos padrões técnicos é decorrente do trabalho diligente conduzido pelas ARNs em fóruns internacionais, a exemplo do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH (P; AJ, 2019).

Quando proferi o VOTO Nº 192/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, referente à proposta de abertura do processo regulatório para aproveitamento de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente para fins de regularização de produtos no âmbito da GGMed, contextualizei o histórico das discussões internacionais sobre *Reliance*, a fim de reforçar que os principais fóruns internacionais de convergência regulatória também têm se dedicado à discussão sobre confiança regulatória como oportunidade de otimização dos seus processos.

Autoridades bem consolidadas, como USFDA (Food and Drug Administration/EUA e EMA (European Medicines Agency), possuem vias de avaliação e registro acelerado, buscando aperfeiçoar mecanismos de trabalho conjunto, ou mesmo de

reconhecimento mútuo, como é o caso dos resultados de inspeções de boas práticas de fabricação de medicamentos. Ainda, vias de avaliação utilizando *Reliance* estão sendo implementadas por autoridades reguladoras de países com capacidade regulatória equivalente à do Brasil, tais como: Singapura, Austrália, Canadá, México e Suíça.

O governo da Argentina criou em 1992 a Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT), a qual adota um caminho diferenciado, o registro via acelerada e abreviada para a concessão de registro de medicamentos já registrados em países como EUA, Japão, Israel e alguns países da Europa, cujo registro fica condicionado ao acesso de dados do país de origem, bula e outros documentos.

Essa Agência Reguladora adota duas listas de países de referência, a partir das quais são definidos os critérios para o processo de registro de medicamentos. As listas são compostas pelos seguintes países:

Lista 1: Estados Unidos, Suíça, Japão, Suécia, Israel, Canadá, Áustria, Alemanha, França, Reino Unido, Países Baixos, Bélgica, Dinamarca, Espanha e Itália.

Lista 2: Austrália, México, Brasil, Cuba, Chile, Finlândia, Hungria, Irlanda, China, Luxemburgo, Noruega e Nova Zelândia.

Segundo a Argentina (1992), a empresa que deseja registrar um medicamento na ANMAT deverá entregar a solicitação de registro de medicamento incluindo as informações estabelecidas pela autoridade.

Quanto ao prazo para decisão sobre autorização de registro, a partir da entrega de solicitação de registro do medicamento, a autoridade tem 120 dias para decidir sobre o pedido de registro, sendo necessária a verificação da planta onde o medicamento é produzido.

Outros países da América Latina, por exemplo: El Salvador, República Dominicana e Equador reconhecem os registros concedidos por Autoridades de Referência Regionais (nível IV) da OPAS em suas avaliações, sendo estas avaliações simplificadas. Registre-se que a Anvisa é Autoridade Nível IV, nível máximo atribuído pela OPAS no processo de pré-qualificação de autoridades reguladoras.

De igual maneira, grupos regionais estão se organizando para fomentar processos de cooperação e convergência regulatória na América Latina (Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization – PANDRH e Caribbean Community - CARICOM); na África (East African Community – EAC - Southern African Development Community - SADC) e na Ásia (Association of Southeast Asian Nations – ASEAN, Asia-Pacific Economic Cooperation – APEC e the Gulf Central Committee for Drug Registration - GCC-DR).

Em países de baixa e média renda, para ampliar a capacidade regulatória, o uso destes instrumentos de cooperação faz-se não somente importante, como imperativo no processo de regulação. Como muitos destes países não possuem capacidade de articulação internacional significativa, tampouco atratividade econômica, a OMS desenvolveu um modelo de programas de Registro Colaborativo que pode ser utilizado pelos países que tiverem interesse.

Atualmente, cerca de 50 países aderiram ao programa de Registro colaborativo da OMS via sistema de Pré-qualificação (PQM) e cerca de 20 países aderiram ao programa que utilizam Autoridades de Referência (Stringent Regulatory Authorities).

O tempo médio de registro colaborativo via PQM tem sido de cerca de 80 dias.

No Brasil, a Anvisa tem, há algum tempo, participado ativamente dos principais fóruns internacionais que buscam a convergência regulatória, como o já citado ICH, a OMS, o Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) e o International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). Essa participação tem se refletido na convergência dos regulamentos editados pela Agência com guias, orientações e padrões produzidos internacionalmente.

#### **d) Iniciativas da Anvisa para a confiança regulatória**

Acrescento que a Assessoria de Assuntos Internacionais (AINTE), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 3/2022/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA apontou iniciativas que contemplam a prática de confiança regulatória nos diferentes campos de atuação da Agência, tais como registro de medicamentos e insumos farmacêuticos; toxicologia (registro de agrotóxicos); registro de alimentos; inspeção de medicamentos e de produtos para saúde, além da participação nos foros de convergência regulatória como o Conselho Internacional para Harmonização de Requerimentos Técnicos para Produtos Farmacêuticos Medicamentos de Uso Humano - ICH. Cito os exemplos relacionados a medicamentos:

1- Adoção de procedimentos que preveem ritos simplificados ou acelerados de avaliação de medicamentos, levando em consideração avaliações realizadas por outras autoridades e baseando-se no risco sanitário:

- RDC nº 573/2021: Liberação/Autorização (sem análise) de início de ensaios clínicos, por decurso de prazo caso não tenha manifestação da Anvisa em até 120 dias após a submissão das petições do Dossiê de Desenvolvimento Clínico (DDCM), desde que tenham um ou mais estudos aprovados por pelo menos uma autoridade regulatória de pelo menos um país membro fundador ou permanente do Conselho Internacional para Harmonização de Requerimentos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) ou pela autoridade regulatória do Reino Unido (MHRA).
- RDC nº 601/2022 substitui as OS 88/2020, 103 e 104/2021: análise simplificada de petições (novos estudos, emendas a protocolos e alterações de DDCM), desde que atendidos os mesmos critérios já previstos na RDC nº 573/2021.
- OS nº 82, de 06/04/2020: dispõe sobre o procedimento para a análise de qualidade das petições de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, também fazendo uso de via abreviada e reconhecimento de análises de países membros do ICH, da “European Free Trade Association”, representada pela Agência da Suíça (Swissmedic) e do Canadá (Health Canada) e de autoridades regulatórias associadas com um membro do ICH, como Austrália, Islândia, Liechtenstein e Noruega.
- OS nº 70, de 19/08/2019: 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.
- OS nº 45, de 16/02/2018: dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos, ambas com reconhecimento de análises feitas pelo Food And Drug Administration - FDA e European Medicines Agency – EMA.
- OS nº 83/DIRE2/ANVISA, DE 30 DE ABRIL DE 2020- Racionalização dos processos de trabalho relacionados à análise para o enquadramento de medicamentos

como isentos de prescrição (MIP):

2 - Quanto às práticas de *Reliance* adotadas por outras autoridades reguladoras, o levantamento realizado pela AINTE identificou as seguintes iniciativas principais:

- Food and Drug Administration (FDA / EUA) e European Medicines Agency (EMA): Trabalho conjunto e troca de informações: avaliação e registro acelerado para produtos farmacêuticos; estudos clínicos; planejamento de inspeções e relatórios, dados de farmacovigilância; legislação e guias; por meio de Trabalho colaborativo; Via abreviada de análise e bilateral com decisão independente por cada regulador;
- European Medicines Agency (EMA):
- Participação de representantes e oficiais de ligação, como observadores, das autoridades listadas abaixo, em discussões sobre medicamentos, vacinas e farmacovigilância, realizadas em comitês, grupos de trabalho, reuniões, etc. da EMA: Health Canada; Swissmedic (Suíça); MHLW/PMDA (Japão); Food and Drug Administration (FDA / EUA) e TGA (Austrália);
- Procedimento de reconhecimento mútuo (MRP): O registro de medicamento concedido por um país da União Europeia pode ser reconhecido por outro Estado-Membro para o registro do mesmo produto, por Reconhecimento mútuo
- Procedimento descentralizado (DCP): análise de registro de medicamento compartilhada por dois Estados-Membros da União Europeia, por Reconhecimento mútuo
- Acordos de reconhecimento mútuo das inspeções realizadas pelos países do bloco europeu e das avaliações de conformidade realizadas pelas autoridades da Austrália, Suíça, Israel, EUA, Japão, Nova Zelândia e Canadá para produtos farmacêuticos de uso humano e veterinário. \*Intenção de expansão do escopo com os EUA para vacinas e derivados farmacêuticos de plasma. \*Acordo com Israel (ACAA) não está limitado apenas a produtos farmacêuticos.
- Therapeutics Goods Administration (TGA/Austrália); Food and Drug Administration (FDA / EUA); Anvisa (Brasil); Health Canada; Ministry of Health (Israel); Health Sciences Authority (Singapura); Swissmedic (Suíça); Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA / Reino Unido): Projeto Orbis: análise em paralelo de registro de produtos promissores para o tratamento de câncer e compartilhamento de informações, por meio de trabalho colaborativo (multilateral com decisão independente por cada regulador).
- Therapeutics Goods Administration (TGA/Austrália); Food and Drug Administration (FDA / EUA); Health Canada; Health Sciences Authority (Singapura); Swissmedic (Suíça); Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA / UK): Access: reguladores dividem o trabalho de avaliação de pedidos de registro de medicamentos em módulos de qualidade, segurança e eficácia, por meio de Trabalho colaborativo (Multilateral com decisão independente por cada regulador).
- Health Canada (HC): The Use of Foreign Reviews – UFR: Considera avaliações de reguladores estrangeiros com sistemas regulatórios similares para sua tomada de decisão.
- Swissmedic (Suíça): Considera avaliações de reguladores estrangeiros para sua tomada de decisão, por meio da Via abreviada de análise (Unilateral).

- Health Sciences Authority (Singapura) Associação de Nações do Sudeste Asiático (ASEAN): ASEAN Joint Assessment Procedure: reguladores dividem o trabalho de avaliação de pedidos de registro de medicamentos, por meio de Trabalho colaborativo (Multilateral com decisão independente por cada regulador).
- Therapeutic Goods Administration (TGA / Austrália):
- Comparable overseas regulators (CORs): leva em conta avaliações de autoridades estrangeiras consideradas comparáveis para o registro de medicamento, por meio de Trabalho colaborativo (multilateral com decisão independente por cada regulador) e Via abreviada de análise (Unilateral);
- União Europeia; Swissmedic (Suíça) e Organização Mundial de Saúde (OMS):
- União Europeia Artigo 58 (Medicines for all), Swissmedic Marketing Authorisation for Global Health Products e programa de pré-qualificação da OMS: outros países podem considerar a avaliação destas autoridades para o registro de medicamentos, por meio da via abreviada de análise (Unilateral);
- Cofepris (México): Reconhece unilateralmente registros de autoridades referência, por meio da via abreviada de análise (Unilateral).
- Países membros da Caribbean Community and Common Market's (CARICOM): Sistema Regulatório do Caribe (CRS): mecanismo regulador centralizado destinado a acelerar o registro de medicamentos essenciais nos países membros da Caribbean Community and Common Market's (CARICOM). Diálogo e troca de informações, por meio de Trabalho colaborativo (Multilateral).
- África: Comunidades econômicas regionais da África (East African Community), Comunidade de desenvolvimento do sul africano (ZAZIBONA), Comunidade econômica do oeste africano, Organização de Saúde dos Estados do oeste africano e a ASEAN: análise é realizada conjuntamente por meio de grupo coordenador, por meio de Trabalho colaborativo (Multilateral).
- African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF): Avaliação conjunta de estudos clínicos por autoridades reguladoras africanas e comitês éticos, por meio de Trabalho colaborativo (Multilateral).
- Comunidade Europeia (CE): Países considerados equivalentes no controle de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) podem utilizar procedimentos simplificados para exportar para a CE e são incluídos na "White list", por meio de Via abreviada; Multilateral e Reconhecimento mútuo.
- Autoridades dos países que são membros do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme): PIC/S: iniciativa de promoção de capacitação e convergência regulatória entre seus membros, com forte encorajamento para que os participantes utilizem informações geradas em inspeções de seus membros para subsidiar seus processos de monitoramento e fiscalização, por meio de Via abreviada; Multilateral.

#### **e) Da construção da proposição normativa**

Nesta perspectiva e no intuito de proteger a saúde, trago esta proposta fruto de extensa discussão. Aproveito para agradecer o empenho de todos que participaram da

discussão, em especial, Carolina Damas, Elkiane Macedo, Patrícia Kott, Isabela do Carmo, Raphael Sanches, Gustavo Mendes e Renan Araujo. Adicionalmente, agradeço aos novos Gerentes Gerais Nélio de Aquino e Fabrício Carneiro que trabalharam junto com os servidores para o aprimoramento desta proposição regulatória. Estendo meus agradecimentos aos assessores dos diretores e também aos representantes da ABIFISA, ACESSA, ALANAC, FARMABRASIL, INTERFARMA, Pró-GENÉRICOS, SINDUSFARMA e SINDIFAR. Bem como as manifestações da Univisa, Fenasp e Abrasco. Todos os registros das contribuições e manifestações recebidas estão apensados no Processo SEI 25351.909467/2022-81.

Estas discussões trouxeram o afinamento necessário para o estabelecimento da lógica e estruturação da minuta que seguiu seu rito, sendo submetida por duas vezes à avaliação da Procuradoria Federal junto à Anvisa.

#### **f) Da proposta de procedimento otimizado temporário para as filas de análise**

O objetivo desta Resolução é trazer segurança jurídica às ações desta Agência e favorecer a otimização da análise a fim de ampliar o acesso a medicamentos que podem ser registrados no Brasil, com a apresentação de toda documentação técnica e legal requerida na Regulamentação da Anvisa.

A parte central desta proposta tem origem nas discussões de *Reliance* que, conforme definido anteriormente, trata-se de ato pelo qual a autoridade reguladora nacional pode levar em consideração avaliações realizadas por outra autoridade reguladora estrangeira com regulamentação convergente as suas ou a qualquer outra informação oficial para fundamentar a sua própria decisão.

Outra parte da proposição engloba aspectos relativos à confiança e à simplificação de procedimentos, considerando uma atuação em questões de menor risco inerente ao medicamento.

Saliento que são pilares centrais desta proposta regulatória:

I. A avaliação dos processos com foco nos parâmetros críticos do medicamento para aprovação no Brasil, otimizando a avaliação sobre os itens menos críticos e analisados pelas autoridades estrangeiras;

II. O aproveitamento das análises já realizadas por autoridades reguladoras estrangeiras de referência para a Anvisa; e

III. O engajamento, a participação e a responsabilização legal das empresas detentoras dos registros no País.

Ressalto que as autoridades estrangeiras listadas nesta proposta são:

I- Agência Europeia de Medicamentos – European Medicines Agency - EMA (processos de análises centralizado), aplicável para medicamentos e produtos biológicos;

II - Agência Canadense de Saúde - Health Canada, aplicável para medicamentos e produtos biológicos;

III - Organização Mundial da Saúde – OMS, aplicável para IFA e medicamentos;

IV - Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – EDQM, aplicável para IFA;

V - Agência Suíça de Produtos Terapêuticos- Swissmedic, aplicável para medicamentos;

VI - Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA, Reino Unido: aplicável para medicamentos e produtos biológicos;

VII - Agência Reguladora dos Estados Unidos - US Food and Drug Administration – FDA: aplicável para medicamentos e produtos biológicos.

Aqui registro que a lista das autoridades foi ampliada, quando comparada à versão preliminar, após a evolução do debate da Instrução Normativa e proposição da área técnica. As autoridades reguladoras estrangeiras equivalentes foram elencadas tendo em vista o conhecimento das áreas técnicas do marco regulatório adotado por essas autoridades, a convergência regulatória com normativas e práticas desta Anvisa, bem como a existência de Memorando de Entendimento (MOU) e o atual nível de confiança existente entre a Anvisa e as respectivas Agências citadas.

Neste procedimento otimizado temporário de análise, a Anvisa utilizará a documentação regulatória emitida pela AREE. Portanto, serão consideradas como documentação regulatória: os relatórios, informes, pareceres, documentos técnicos ou legais de caráter decisório, auxiliar ou opinativos previstos em instrumento regulatório próprio da AREE.

Dessa forma, lança-se mão de mecanismos que conferem maior agilidade na avaliação na Anvisa, uma vez que é baseada em avaliações já realizadas por autoridades reguladoras estrangeiras que se utilizam dos mesmos guias e diretrizes desta Agência para proceder à avaliação dos dossiês de medicamentos, conferindo, portanto, grau de proteção equivalente.

A avaliação otimizada proposta pela Agência não implica em aumento de riscos. É uma estratégia de avaliação que pretende atender a duplo objetivo, o de favorecer o pronto acesso da população brasileira a medicamentos, bem como reduzir os tempos para a decisão e de fila das petições submetidas à Anvisa, resultando em melhor aproveitamento dos escassos recursos humanos disponíveis.

Além disso, pontua-se que a medida também busca contribuir na redução da entrada de medicamentos sem registro no Brasil.

Aqui, lembro mais uma vez, que mesmo sistemas regulatórios com poucos ou mais recursos podem ser eficientes se fizerem o melhor uso dos recursos disponíveis. É imperativo que sejam aplicadas abordagens baseadas em risco e que o trabalho seja otimizado, principalmente, considerando as decisões de autoridades regulatórias equivalentes. Ao fazer isso, podemos concentrar nossos escassos recursos humanos em prioridades e nas outras atividades com valor agregado ao País, as quais acabam sendo avaliadas apenas pela Anvisa, uma vez que esses produtos não foram submetidos à avaliação de autoridades reguladoras estrangeiras por estratégia comercial da empresa. Para tanto, essas demandas requerem organização e governança eficazes, além do apoio pela liderança e alta gestão da Anvisa. A implementação prática poderá então trazer benefícios tangíveis, desde o uso dos Procedimentos de Registro Colaborativo para apoiar a tomada de decisões nacionais, até o reconhecimento unilateral ou mútuo.

Isto implica dizer que o tempo e a expertise dos especialistas e técnicos em regulação para tratar outras questões, também relevantes para a Anvisa, para o setor regulado e para a população serão favorecidos.

Poderemos avançar na proposição regulamentar para registro que considere fatores relacionados à conduta, consistência e coerência da parte regulada, bem como na necessidade de manter a confiança do público na integridade geral do regime regulatório,

incluindo a percepção de risco pelo público. Assim, podemos avançar na proposição para a classificação de risco para fins de registro de medicamentos, semelhante ao modelo adotado pelo Canadá e pela Austrália.

Com a implementação desta proposta ficará ainda mais evidente a necessidade de estabelecer a avaliação de risco, especialmente, para os medicamentos inovadores, genéricos, similares, fitoterápicos, específicos e os isentos de prescrição. Destaco que, em muitos países, os medicamentos isentos de prescrição são reconhecidos como uma categoria separada de medicamentos e estabelecem regras específicas para seu uso e regularização. Entendemos oportuno e conveniente trabalhar com iniciativas semelhantes na Anvisa e, para isso, precisamos de recursos humanos disponíveis para avançar nessas propostas.

Neste contexto, a proposição regulatória também trouxe a determinação para que a GGMed, no prazo de até 60 dias, adote a iniciativa para análise, de petições de registro para as categorias regulatórias supracitadas, baseada em critérios de risco, considerando o ciclo de vida e minimamente o risco intrínseco do produto, bem como o histórico de aderência da empresa peticionante às normas sanitárias editadas pela Anvisa. Portanto, informo que o projeto piloto será iniciado com as empresas farmacêuticas fabricantes no Brasil, pela necessidade de maior interlocução e verificações no decurso no desenho da iniciativa, os quais são previstos a adoção de medida que possui um racional convergente com as diretrizes do Operador Econômico Autorizado (OEA). Para tanto, a equipe técnica da GGMed se dedicará ao projeto que prevê, entre outras ações, o maior conhecimento *in loco* das condições de pesquisa e desenvolvimento das empresas brasileiras que submetem registro na Anvisa.

Lembro que a previsibilidade é requisito fundamental para a qualidade de uma autoridade reguladora. A falta de visão estratégica facilita a liberação no nosso mercado, de produtos não avaliados pela Anvisa, interferindo na cadeia de conhecimento, monitoramento e responsabilização das empresas, resultando em outros impactos, os quais podem ser danosos.

Saliento que todos devem considerar que reduzir a atratividade da regularização dos medicamentos no mercado nacional é uma situação de alto risco, que pode resultar no aumento do custo dos tratamentos, redução de acesso a medicamentos com qualidade, eficácia e segurança. Além de tudo, pode favorecer a ampliação da importação de medicamentos sem registro, fragilizando os princípios e objetivos basilares da Agência.

#### **g) Destaques da minuta de Resolução da Diretoria Colegiada**

Considerando as diretrizes de risco e temporalidade da medida regulatória, não estão incluídos no escopo: os processos de registro de vacinas, medicamentos ou produtos biológicos, protocolados com relatório de segurança e eficácia com estudos clínicos concluídos até a fase II ou com fase III em andamento.

Para que o medicamento ou produto biológico ou insumo farmacêutico ativo possa se beneficiar dos procedimentos estabelecidos na RDC proposta, em resumo, as seguintes condições deverão ser observadas:

I - Independentemente da estratégia de avaliação adotada, as petições devem ser instruídas com toda a documentação exigida nas regulamentações sanitárias ordinárias aplicáveis à categoria do medicamento ou produto biológico;

II- A documentação regulatória da AREE deve:

a) ter sido elaborada de acordo com padrões equivalentes aos utilizados pela

Anvisa, de modo a garantir que possua o mesmo escopo do medicamento ou produto biológico submetido a avaliação da Anvisa; e

b) ser submetida em sua forma completa, sem que a informação essencial para análise da Anvisa seja tarjada ou omitida. Aqui registro que, mesmo utilizando os documentos públicos, há mecanismos para essa conferência; o servidor, inclusive, pode usar as informações do processo completo petitionado na Anvisa. Reforço que é preciso atenção das empresas para que a documentação apresentada permita a avaliação conforme definição prevista na proposta.

III - A Anvisa irá avaliar a documentação regulatória emitida pela AREE, que é a fonte primária das informações consideradas no processo de confiança regulatória prevista na minuta (análise verificada). Ressalta-se que o artigo 8º não prevê a existência de relatório gerado pela própria empresa. O relatório de avaliação da empresa está previsto apenas no inciso VI do Art. 13, e tem por finalidade assegurar que o interessado tenha feito uma avaliação da própria documentação que será submetida à Anvisa, de forma que tenha plena ciência de eventuais lacunas da documentação regulatória antes da sua submissão.

IV - Algumas autoridades, como a OMS, por exemplo, não concedem acesso à documentação regulatória à empresa interessada. Considerando que essa documentação poderá ser necessária para submissão do pedido à Anvisa, o interessado deverá contatar a AREE e solicitar que a documentação seja enviada diretamente à Anvisa.

V - Os fabricantes não devem ter histórico de interdição por descumprimento de requisitos sanitários por parte da autoridade sanitária do seu país ou medidas restritivas por parte da Anvisa ou por nenhuma das autoridades reguladoras listadas, nos últimos 3 (três) anos. Acrescento que mesmo que a Agência tenha avaliado as informações do IFA e do fabricante, é sempre uma boa prática informar esse cenário. Essa previsão permanece obrigatória na declaração da empresa, a área técnica ressaltou a importância da informação, como forma de mitigar possíveis riscos não identificados na análise de qualidade.

VI - O IFA, medicamento ou produto biológico e suas substâncias ativas não devem ter sido reprovados em alguma das AREE listadas.

VII - As empresas precisam identificar que os seus processos atendem ao estabelecido da Regulamentação e apresentarem aditamento específico.

VIII - Pontos do Checklist precisam ser preenchidos, incluindo aqueles que já tiveram análise finalizada pela Anvisa (ex: plano de gerenciamento de risco).

Destaco que as petições pós-registro, escopo desta Resolução, que apresentarem o aditamento específico anuído pela área técnica, podem obter aprovação condicional, nos termos da Lei 13.411/2016. Lembro que devem ser mantidas as mesmas condições de eficácia e segurança do produto aprovado nas autoridades listadas. Essa medida temporária amplia o escopo da RDC 219/2018, referente às petições de pós-registro de segurança e eficácia, mas não se aplica às petições que necessitam dos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade específicos para o Brasil. Contudo, é importante que estas petições que envolvem estudos de bioequivalência/biodisponibilidade sejam discutidas na proposição de Consulta Pública da Instrução Normativa, no que couber.

Os prazos estabelecidos na Lei 13.411 de 2016, para decisão das petições ordinárias de pós registro é de 180 dias. Nos termos do Art. 17, § 3º e § 4º, por decurso dos prazos e suas prorrogações, a Anvisa pode decidir pela aprovação condicional das alterações pós-registro. Em 2018, a Agência estabeleceu, por meio da RDC 219/2018, uma lista de petições pós registro para aprovação condicional e selamos a responsabilização das empresas e a necessidade das mesmas protocolarem aditamento com a declaração de

responsabilização e o documento com a autoavaliação realizada pela empresa. Inicialmente, a proposição regulatória teve muita resistência interna. Hoje, após 4 anos e meio da aprovação dessa regulamentação, não identificamos aumento de risco sanitário, revertido por meio de aumento de queixas técnicas ou reações adversas.

No contexto atual, excepcional e temporariamente, considerando a aprovação dos pós registro na AREE, a proposição regulatória aumenta o escopo da RDC 219/218, estabelecendo critérios para que, após 330 dias sem manifestação da Agência, a petição na condição autorizada pela AREE e que tenha o aditamento estabelecido na Resolução, seja tomada pela aprovação condicional, prevista na mencionada Lei de 2016. Assim, a nova condição, seja de alteração de texto de bula, indicação, posologia, ampliação de uso e demais podem ser incluídas em bulas, permitindo e obrigando a empresa a responsabilização do monitoramento da farmacovigilância, retirando o medicamento da condição de uso *off label*. Ademais, a inclusão em bula permite a melhor avaliação quanto às decisões de incorporação, seja no público ou na saúde suplementar.

Entretanto, não podemos nos deixar de inquietar com esse cenário, os desafios para a melhoria dos processos são diários, rever a forma como estamos executando o nosso trabalho realmente é a melhor maneira de fortalecer a Regulação Sanitária e favorecer o acesso a produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Esse compromisso da melhoria, da definição de prioridades e da alocação dos recursos humanos deve ser de toda a diretoria colegiada. Há a real necessidade de fortalecer o quadro de servidores da GGMED e GGBIO. Repiso o já solicitado e reforço que mantém a necessidade da força tarefa, evitando que mais petições caiam em aprovação condicional, inclusive pela RDC 219/2018. Na mesma linha, também espero que os servidores da Agência se sensibilizem e se apresentem para atuar na área que é considerada o coração da Agência e que mais sofreu os impactos das ações da pandemia da COVID 19.

Ponto que devem ser estabelecidas pelas áreas técnicas estratégias de verificação se as condições são semelhantes às aprovadas pelas autoridades listadas. Destaco que a qualquer tempo, motivada ou não, a Anvisa também pode fazer avaliação integral da petição e rever o status de aprovação condicional.

Chamo atenção para a recente publicação do Decreto nº 11.161 de 04 de agosto de 2022, que traz a previsão para a CONITEC, independente da aprovação pela Anvisa, passar a considerar a existência de autorização do uso pretendido em um dos países cuja autoridade regulatória competente seja membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano –ICH ou do Fórum Internacional de Reguladores de Produtos para a Saúde - IMDRF.

#### **h) Da avaliação da Procuradoria Federal junto à Anvisa**

O PARECER nº 149/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU emitido em 08 de julho de 2022, concluiu:

“Em linhas gerais, não se nos assevera que a proposta analisada padeça de irregularidade jurídica substancial capaz de eivá-la de ilegalidade”.

Ademais, trouxe melhorias textuais que foram acatadas e outras considerações que julgo importante ressaltar:

“afirmar que todo e qualquer iniciativa regulatória desta ANVISA, seja técnico-sanitária per se ou administrativa-processual, precisa, necessária e cogentemente, ser balizada e parametrizada pela eliminação, diminuição e prevenção de risco sanitário e visar, concreta e objetivamente, a promoção e proteção da saúde. Sem a garantia destes parâmetros e balizas não há legalidade e adequação material de qualquer proposta

normativa.”

“inobstante a absoluta prevalência e impositividade do valor saúde na atuação desta ANVISA, por força de tudo que se pontuou e considerou nas linhas pretéritas deste opinativo, a sua condição como Agência Reguladora também a insere no contexto de regulação econômica, sendo que este fator deve ser considerado e ponderado para que sob a visão protetiva e preventiva da garantia social do direito à saúde sejam adotadas as medidas sanitárias proporcionais e razoáveis para que não seja afetada a liberdade econômica responsável e sustentável. Assim, mesmo que a liberdade econômica não seja valor constitucional superior ao bem saúde, deve ser levada em consideração a legitimidade daquela e da livre iniciativa na regulação sanitária.

Não existe, quando observada a razoabilidade e proporcionalidade, colidência entre os valores constitucionais da saúde e da liberdade econômica, de sorte que podem conviver a fim de cumprirem o papel que lhes está reservado na ordem jurídica, partindo da própria matriz constitucional e passando pela legislação infraconstitucional.

(...)

Ainda que a edição da Lei nº 13.411, de 2016, não tenha sido acompanhada de medidas de fortalecimento da estrutura de pessoal e operacional desta Agência para o atingimento do fim buscado na mencionada norma, como determinação de fonte legislativa, de legalidade primária, portanto, suas disposições precisam ser observadas e consideradas em todo conjunto de ação e em toda tomada de decisão desta ANVISA.

Assim, sem concurso público e com saída significativa de pessoal no processo de aposentação, há um desbalanceamento entre a realidade intentada e a realidade objetiva, o que representa fator complicador para a atuação eficiente e eficaz desta Agência, em especial na sua atuação finalística.

Neste diapasão, sob o influxo do princípio da reserva do possível, que baliza a capacidade do Estado no cumprimento de suas obrigações e prestações, de origem constitucional ou infraconstitucional, é que também deve ser conduzida a regulação e a resposta desta Agência na importante e essencial prestação de serviço a que está vinculada no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

(...)

A ANVISA integra o Sistema Único de Saúde - SUS e é um aparelho público que atua como instrumento para a garantia do direito social à saúde - arts. 6º e 196, da Constituição da República Federativa do Brasil - CRFB. Assim, em sua atuação finalística também concorre para a garantia e melhoria do acesso a medicamento, entre outros.

(...) a ANVISA cumpre seu papel quando, de forma pró-ativa e consistente, técnica e sanitariamente, contribui para a maior oferta possível de soluções e alternativas terapêuticas. A ANVISA não existe para negar ou cancelar registro sanitário, mas, ao reverso, para garantir a qualidade que afaste o risco sanitário dos produtos”

É importante o registro de que há diversas manifestações da Procuradoria, de forma favorável para propostas de normativas que neste mesmo seguimento propuseram o aceite de informações e autorizações concedidas por autoridades reguladoras estrangeiras, organismos auditores participantes de programas de auditorias específicos, devidamente reconhecidos pela Anvisa, inclusive com sugestões de aperfeiçoamentos para o texto, o que demonstra que, sob olhar jurídico, entende que há respaldo robusto para a iniciativa regulatória pretendida.

No PARECER n. 00098/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 1889370) que analisou a RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 687, DE 13 DE MAIO DE 2022, que dispõe sobre os critérios para a concessão ou renovação da Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Dispositivos Médicos, a Procuradoria destacou que:

“...

a atualização da regulamentação da Anvisa acerca da matéria objeto da proposta, em havendo necessidade, no uso da discricionariedade técnica, devidamente justificada, e “desde que isto não implique riscos à saúde da população ou à condição de fiscalização das atividades de produção e circulação”, encontra guarida na missão da Agência definida no art. 6º da citada Lei 9782/99.

... não se observa nenhum impeditivo jurídico a que a Anvisa opte por realizar um fluxo administrativo mais dinâmico como proposto na minuta. Entretanto, não se pode olvidar a

manutenção das atribuições da Anvisa e o cumprimento da sua finalidade de proteção à saúde.

E concluiu que: "*esta Procuradoria Federal junto à Anvisa entende que a minuta de RDC não padece de irregularidade jurídica substancial capaz de eivá-la de ilegalidade. Neste sentido, opina-se favoravelmente ao prosseguimento da marcha procedimental destes autos, com a observância das recomendações feitas no corpo deste Parecer com relação a mesma.*"

Destaco que o novo texto, disponibilizado no Portal, passou novamente para manifestação da Procuradoria, ainda que não tenha ocorrido alteração substancial da lógica estrutural, processual e do racional jurídico da normativa. Reforço que a evolução do texto se encaixa perfeitamente na discricionariedade técnica desta Agência, ou seja, a nova redação guarda consonância e tem guarida na supracitada manifestação da Douta Procuradoria, uma vez que foi mantida o racional da normativa, além de preservada a aprovação de registro e o poder de polícia da Anvisa, reafirmada na NOTA JURÍDICA nº 02/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU conforme segue:

32. Importante dizer, entretanto, que a norma em si não traz qualquer aceno de que será desconsiderada a igualdade ou desprezados os critérios historicamente seguidos por esta Agência no tratamento das demandas a ela submetidas, de modo que apenas se deu trato à apreensão trazida por representações do setor regulado a fim de reafirmar os contornos já seguidos e observados, de longa data, insista-se, acaso venha a proposta normativa a ser deliberada positivamente pela Diretoria Colegiada.

.....

37. Para tal valoração é imprescindível, todavia, que sejam observados os marcos legais, primários e derivados, que vinculam o agir e toda e qualquer decisão desta Agência, consoante apontado no Parecer nº 149/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, já várias vezes citado neste opinativo, bem assim o norte jurídico advindo das balizas da indigitada quadra legal anotadas na mesma manifestação jurídica e reforçada na presente Nota Jurídica.

38. Como conclusão provisória, portanto, reafirme-se, sem temor de ser repetitivo, a avaliação de que a marcha processual na espécie continua hígida e adequada para a continuidade da tramitação dos autos e, ao final, a deliberação de mérito pela Diretoria Colegiada.

Esclareço que foram acatadas as melhorias de redação proposta pela nossa Douta Procuradoria, a qual agradeço na diligente atuação.

#### **i) Outros Pontos**

Importante neste momento trazer alguns esclarecimentos sobre as contribuições recebidas durante a construção desta Resolução. Como habitualmente fazemos na edição de novos regulamentos, registra-se que não diferente, a proposta em discussão teve a corriqueira participação de todos os gestores da GGMed. Foram realizadas reuniões virtuais, a proposta foi compartilhada para a livre realização dos comentários e alterações, conforme entendimento de cada gestor, tão pouco houve qualquer diretiva para que o debate fosse desconsiderado.

Registro que grande parte dos servidores são favoráveis à adoção de procedimentos de *Reliance* e das estratégias de simplificação de análise de processos de registro e pós registro que estejam pautadas em adequadas análises de risco.

Não há que se afirmar que os tempos dos processos de registro de medicamento, o acesso a novas moléculas e tecnologias não sejam críticos, uma vez que a demora causa prejuízo à saúde pública.

Aqui, faço referência à manifestação da Univisa que teve a intenção de defender a autonomia da Agência, objetivo que é legitimado por todos nós. Assim, agradeço a intensa

mobilização e aproximação de um problema que envolve a regulação e a eficiência da Anvisa. Registro a importância do olhar dos servidores, buscando preservar o poder decisório e técnico desta Agência, mas não podemos nos desviar da racionalização do nosso trabalho.

Importante considerar que a nossa luta é mais profunda, na qual a atenção aos detalhes é essencial, não se resumindo a processos de trabalho, ou mesmo nessa proposição regulatória. Os riscos que afligem as Agências não estão nesta Regulação, mas em movimentos externos para reduzir a capacidade de decidir tecnicamente, com motivação e independência. Assim, entendo que o olhar da nobre Univisa, da qual também sou membro, não está alcançando na profundidade e extensão do tema. Entretanto, teremos oportunidade de ampliar o debate na CP da Instrução Normativa que apresenta de forma definitiva o tema, bem como na adoção da avaliação baseada em risco.

No mesmo sentido, a expectativa é que a estratégia aqui proposta também apoie e amplie o acesso ao tratamento de doenças importantes e que podem reestabelecer a saúde dos que precisam.

Quanto mais a Anvisa retarda a aprovação de medicamentos, mais estimulamos o uso off label, já que somente aqueles capazes de custear seu tratamento retêm o acesso a terapias específicas, amparados às prescrições em condições não aprovadas pela Anvisa. Em outras palavras, é importante que a indicação conste em bula, para que o produto fique sob a governança da farmacovigilância, seja supervisionado, inclusive, possa ser incorporado na saúde suplementar e sistema único de saúde. Há benefícios de várias formas, principalmente, o de favorecermos o acesso aos que precisam e aos mais vulneráveis. Temos que fazer uma nova reflexão sobre o papel da Anvisa no acesso a medicamentos!

Acrescento que os riscos para a saúde podem ocorrer de várias maneiras, como por meio de importação, distribuição e uso de medicamento sem registro que pode divergir dos requisitos de qualidade e segurança na fabricação de um produto ou pelo uso de um ingrediente farmacêutico ativo contaminado, de qualidade inferior, ou seja, fora das especificações pré-estabelecidas.

A escolha dessa ação regulamentar adota uma abordagem baseada em risco que engloba a identificação, avaliação e gerenciamento de riscos à saúde.

Essa avaliação levou em consideração a confiança e convergência regulatória, bem como as características do produto que podem representar risco à saúde dos brasileiros. Contudo, há espaço para que os servidores façam uma proposição regulatória para que o Brasil adote a classificação de risco para fins de registro de medicamentos.

Cito o Canadá, que nas suas ações regulamentares, também considera fatores relacionados à conduta da parte regulada e a necessidade de manter a confiança do público na integridade geral do regime regulatório, incluindo a percepção de risco pelo público. Por exemplo, a Health Canada leva em consideração:

- os comportamentos do regulado que realiza a atividade, avaliando se o regulado age com indiferença, imprudência ou premeditação;
- o grau de cooperação e capacidade de resposta oferecido pela parte regulada;
- o histórico de conformidade da parte regulada e problemas de conformidade anteriores, incluindo ações passadas e recentes da parte regulada para cumprir a lei;
- a probabilidade de repetir problemas de conformidade; e

- a probabilidade da ação de execução ser eficaz para fazer a parte cumprir ou mitigar o risco.

Dependendo do problema, fatores adicionais podem ser levados em consideração, como a necessidade de permitir que os canadenses tenham acesso contínuo a medicamentos necessários em circunstâncias únicas. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/policies-standards/compliance-enforcement-policy-0001.html>

A previsibilidade da emissão de relatório da empresa contendo a avaliação da documentação vem para apoiar a decisão, uma vez que é fundamental que os detentores do registro no Brasil tenham conhecimento do seu produto e avaliem, criticamente, os dados técnicos que subsidiam o pleito. A proposição é de um documento que agregue e exponha o compromisso da empresa com os requisitos regulamentares do Brasil.

Não haverá imposição de modelos, entretanto, para melhoria da organização, disponibilizaremos no Portal da Anvisa modelos do documento já utilizados para descrever e avaliar as informações dos processos. Também, informo que as unidades da GGMed e GGBIO disponibilizaram alguns exemplos que já foram encaminhados ao setor no dia 02 de junho de 2022.

Repiso que a decisão final é de responsabilidade da Anvisa e que as petições, objetos do procedimento de avaliação otimizada previstos na proposição de Resolução, poderão ser avaliadas integralmente pela Anvisa a qualquer tempo, podendo resultar em alteração da decisão, solicitação de provas adicionais, recolhimento de lotes, suspensão de fabricação, importação e/ou comercialização e o cancelamento de registro do medicamento ou produto biológico, bem como outras medidas legais cabíveis.

A empresa é a responsável direta por todas as informações descritas no dossiê, incluindo o histórico de interdição por descumprimento de requisitos sanitários por parte da autoridade sanitária do seu país ou autoridades reguladoras listadas, e está ciente das consequências previstas para as infrações sanitárias, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Sobre a vigência da regulamentação, foi sugestão da área técnica a ampliação de 120 dias, prazo inicial, para 180 dias. Ainda que o prazo proposto para a vigência tenha sido acatado pela Segunda Diretoria, considero importante que, se dentro período for aprovada a Instrução Normativa que tratará do *Reliance*, o prazo de vigência para os novos peticionamentos poderá ser revogado. Esse prazo de transição dará um espaço de acomodação da medida transitória até a implementação da proposição regulatória definitiva.

Esclareço que as petições que receberam o aditamento específico dentro do prazo estabelecido na Resolução são objeto da avaliação otimizada, caso pertinente.

Saliento ainda que a proposta em questão não pressupõe o mero aceite da decisão tomada pelas autoridades reguladoras aqui listadas. Ainda que seja uma avaliação otimizada, a Anvisa receberá o pacote completo de informações exigido pelas regulamentações atualmente adotadas na Agência, adicionada do relatório de avaliação da autoridade reguladora estrangeira, bem como do próprio relatório emitido pela empresa e os anexos estabelecidos na proposição regulatória.

De posse dessas informações, a Anvisa procederá a sua própria avaliação, sem abrir mão do nível de segurança proporcionado pelas avaliações realizadas pela Agência. Portanto, as empresas seguem com a obrigatoriedade de submeter a totalidade de informações usualmente já requerida pela Agência, tendo sido adicionados os relatórios contendo a avaliação da documentação, bem como da autoridade reguladora estrangeira

equivalente prevista nesta Resolução. Sendo assim, a Anvisa permanece soberana para tomar a melhor decisão quanto à aprovação ou não do medicamento, bem como quanto às condições de aprovação dos medicamentos para o Brasil.

Nessa mesma linha, para aqueles produtos desenvolvidos com foco primordial no Brasil, também buscou-se prever mecanismos de otimização e simplificação de análise, de modo que esta iniciativa também traga benefícios diretos aos produtos que se encaixam nesse escopo. Dessa forma, previu-se nesta estratégia em apreço cuidar para que fosse mantido o equilíbrio na avaliação dos produtos com as diferentes características. É o caso, portanto, do Art. 22 que traz a determinação para adotar iniciativa para análise baseada em critérios de risco, de petições de registro de medicamentos inovadores, genéricos, similares, fitoterápicos e específicos.

Ademais, os medicamentos genéricos e similares que utilizarem o insumo farmacêutico ativo já aprovado pelo EDQM/EU podem ser beneficiar da otimização da avaliação, dessa parte do dossiê de registro ou pós registro. É imperioso ressaltar que não existe nenhum medicamento genérico ou similar a ser registrado no Brasil que não necessite ter avaliação da Anvisa dos estudos de comparabilidade (perfil de dissolução, equivalência farmacêutica, bioequivalência/biodisponibilidade relativa ou bioequivalência) realizado com o medicamento de referência nacional eleito pela Agência. Lembro que estes estudos para medicamentos novos, genéricos e similares só podem ser executados em centros habilitados ou certificados pela Anvisa.

É imperioso destacar que a distribuição para a análise dos processos deve considerar a ordem cronológica de entrada da petição na Anvisa, devendo ser mantida a transparência das filas, com a divulgação no portal da Anvisa da lista de petições contendo os aditamentos.

Esclareço que o aditamento não prioriza a petição, devendo ser mantida o tratamento das petições na ordem cronológica. Ressalto que a distribuição dos processos e dos cumprimentos de exigência é uma estratégia da gestão que deve ser monitorada e ajustada, conforme a entrada do cumprimento de exigência. Importante considerar que os cumprimentos de exigência têm prioridade de análise frente a um processo que ainda não foi iniciada a avaliação. Assim, o prazo máximo para iniciar avaliação de um cumprimento de exigência deve ser de 30 dias, prorrogável por mais 30 dias, sob justificativa enviada ao interessado.

Após o prazo estabelecido para o protocolo do aditamento específico, ou nos casos de reprovação do fluxo de análise, a Anvisa avaliará as petições pelo rito ordinário.

Nosso compromisso é manter as discussões para definição das melhores estratégias de otimização das análises e estas não se esgotam com a publicação da RDC em debate. Com toda franqueza, instruo este processo com a versão possível para já começar a produzir resultados positivos para a sociedade, bem como para o setor farmacêutico.

#### **j) Considerações finais**

Para concluir, faço destaque a um artigo publicado pela National Library of Medicine em 25 de março de 2020 sobre o título: A Implementação de uma Estrutura para uma Revisão Abreviada Usando Boas Práticas de Confiança: Otimizando o Processo de Revisão Regulatória de Medicamentos na África do Sul (tradução livre) - *Implementation of a Framework for an Abridged Review Using Good Reliance Practices: Optimising the Medicine Regulatory Review Process in South Africa*. Nesta publicação consta que a Autoridade Regulatória de Produtos para Saúde da África do Sul (SAHPRA) enfrentou desafios semelhantes ao exposto aqui e tomou medidas para adotar modelos de confiança e empregar

um processo de revisão abreviado para os novos fármacos. As principais recomendações para garantir o sucesso do modelo de confiança proposto para uma revisão resumida e a implementação do Good Reliance Practices (GRoP) pela África do Sul foram:

- Formalizar a implementação das Boas Práticas de Confiança (GRoP);
- Confiar em agências de referência que atenderam aos requisitos das ferramentas de benchmarking regulatório padronizadas;
- Verificar que as solicitações de registro submetida à Agência são materialmente idênticas às apresentadas a um órgão de referência reconhecido;
- Limitar o escopo da revisão, resumida a:
  - Revisão de dados clínicos, incluindo a consideração de fatores clínicos, como diferenças na prática médica entre os países, epidemiologia da doença no país, necessidades médicas não atendidas e fatores étnicos do país;
  - Revisão dos dados de qualidade e dados não clínicos apenas em caso de consulta; e
  - Revisão seletiva de dados da farmacologia humana.

Foi relatado também, que a implementação de revisões resumidas, com base nessas recomendações do GRoP, deve ter um grande impacto nos tempos de revisão regulatória, que representou na África do Sul, nos últimos quatro anos (2015–2018) resultados superiores aos cinco anos anteriores. Assim, esta abordagem, se continuada e endossada pelo SAHPRA, garantirá aos pacientes da África do Sul, o acesso oportuno a novos medicamentos.

Segundo Relatório “O Uso Global de Medicamentos 2022 Perspectivas para 2026” emitido pelo Instituto IQVIA, estima-se que os gastos globais com medicamentos serão aumentados pelo crescimento mais forte do mercado de farmácias até 2026. O relatório também destaca expectativa que “um total de 300 novos medicamentos sejam lançados nos próximos anos, até 2026, números significativamente mais altos do que o nível observado em média durante a última década, e devem se inclinar para medicamentos especializados, de nichos e específicos e órfãos; bem como nas duas principais áreas de terapia global, oncologia e imunologia, as quais devem crescer 9-12% e 6-9%, respectivamente, até 2026, impulsionadas por aumentos significativos em novos tratamentos e uso de medicamentos, compensados pelo impacto dos biossimilares. Em neurologia, muitos novos medicamentos são esperados em uma série de doenças, incluindo novas terapias para enxaqueca, doenças neurológicas raras e o potencial de terapias para a doença de Alzheimer e Parkinson. (disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022>).

Os dados denotam que desafios futuros virão com maior complexidade que demandarão mais capacitação dos servidores, estudos e análises. Essas informações apoiam a necessidade de avançar na discussão de avaliação baseada em risco, em *Reliance* e vias colaborativas, pois cada vez mais as Autoridades tenderão a buscar informações regulatórias para subsidiar seus processos decisórios frente às demandas crescentes.

Lembro que a regulamentação eficaz e eficiente de medicamentos oferece uma oportunidade de investimento na fabricação, comércio e venda desses produtos farmacêuticos, bem como pode resultar em aumento na pesquisa e desenvolvimento de novos produtos e tecnologias médicas. Por sua vez, trazem benefícios sociais e econômicos para os pacientes e a comunidade em geral. Assim, a capacidade regulatória também é crucial para

alcançar os objetivos da cobertura universal de saúde e do desenvolvimento sustentável que sejam capazes de refletir no acesso a produtos de saúde com qualidade, seguros e eficazes para os brasileiros.

Importante lembrar que os medicamentos representam uma parte substancial do atual orçamento de saúde no Brasil. Para alcançar e sustentar o adequado fornecimento é essencial manter a acessibilidade a esses produtos, especialmente considerando o tamanho e as necessidades da população brasileira que está envelhecendo rapidamente. Isso aumentará a demanda por produtos farmacêuticos e sobrecarregará cada vez mais o orçamento e o sistema de saúde como um todo.

O Brasil tem uma capacidade de fabricação farmacêutica local substancial e apesar de todas as dificuldades, com a nossa dependência externa dos insumos farmacêuticos, o setor manteve a produção de muitos medicamentos essenciais, inclusive para reduzir os danos da COVID-19 e esse setor também precisa de uma Anvisa eficiente.

Não obstante, pontua-se que o crescimento da indústria farmacêutica no Brasil tem forte relação com o estabelecimento e cumprimento de um marco regulatório que possa garantir a qualidade e segurança dos medicamentos.

Importante lembrar que, diante de uma enfermidade, o foco da população é o produto final, ou seja, é ir até uma farmácia e encontrar um medicamento que seja seguro, eficaz e de qualidade. Reforço a importância de ter acesso a uma opção terapêutica para o restabelecimento ou controle da saúde. Assim, ao procurar um atendimento na atenção primária ou especializada, é esperado que paciente consiga ter o devido acesso aos medicamentos.

Finalmente, destaco que a saúde se mostrou notavelmente resiliente durante o COVID-19, mas os desafios permanecem e a tomada de decisões baseada em evidências é mais importante do que nunca.

Antes de proferir meu voto, também reforço que a Organização Mundial da Saúde destaca que *Reliance* não é uma forma menor de atuação regulatória, mas sim uma estratégia que visa fazer o melhor uso de recursos disponíveis, permitindo a alocação de recursos para outras áreas regulatórias, como a vigilância interna e as atividades de pós-mercado, além de aumentar a efetividade da vigilância regulatória local. Ademais, práticas colaborativas podem conduzir a autoridade reguladora a decisões de melhor qualidade e baseada em evidências.

Repiso que a Anvisa continua a ser responsável pelas decisões tomadas por meio da análise otimizada e mantendo sua soberania. Importante frisar que é mantida a possibilidade de se aplicar a via de avaliação ordinária, sempre que a área técnica entender que é oportuno e pertinente ao processo em avaliação.

Sigamos sempre em frente, mas sem perder a essência da missão da Agência e do Sistema Único de Saúde. Iniciativas devem vir internamente, e discussões para estabelecer o melhor procedimento devem surgir da Anvisa.

Tenho ciência que o raio de alcance desta proposta não sanará 100% das petições que constam em nossas filas. Porém, com muita lucidez, afirmo que a estratégia, aqui colocada para avaliação da conveniência e oportunidade dos meus pares, é a possível e a viável, respeitando nossa matriz primária como valor e missão, ou seja, a manutenção da autonomia da Agência, sem abandonar as diretrizes da segurança e a eficácia dos medicamentos que, por esta via, poderão ser aprovados.

### 3. Voto

Diante do exposto, VOTO FAVORAVELMENTE à:

- abertura deste processo administrativo de regulação;
- dispensa de análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta pública (CP);
- realização do Monitoramento e da Avaliação do Resultado Regulatório (M&ARR) simplificado, quando finalizar a vigência da RDC ou do fechamento da Consulta Pública nº 1.108/2022.
- aprovação da Proposta final de RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA (RDC) SEI!2031609 para estabelecer procedimento otimizado e 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 e produtos biológicos, e de carta de adequação de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), protocoladas na Anvisa após a vigência da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016;
- prioridade de análise dos cumprimentos de exigência em relação a processo que ainda não foi iniciada a avaliação. Assim, o prazo máximo para iniciar avaliação de um cumprimento de exigência deve ser 30 dias, prorrogável por mais 30 dias, sob justificativa enviada ao interessado. Adicionalmente, indico a necessidade de revisão da RDC nº 204 de 06 de julho de 2005 que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa; e
- revisão, pela GGMed e GGbio, dos seus procedimentos de trabalho e dos tempos de análise, considerando as otimizações propostas e a implementação da matriz de risco.

Essa proposição é temporária e excepcional, mas chamo atenção que o debate ampliado será na Instrução Normativa que está em Consulta Pública e é mais abrangente que essa medida em deliberação.

É o meu voto que submeto às considerações e deliberação dessa DICOL.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 31/08/2022, às 18:29, 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 **2032760** e o código CRC **C8D07056**.