

## **VOTO Nº 126/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**

### **ITEM 2.2**

Processo nº 25351.928808/2021-37

Analisa a proposta de Instrução Normativa que Estabelece os critérios aplicados para o procedimento otimizado de análise, em que se utiliza das avaliações conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE) para análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos, produtos biológicos, vacinas e de carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), em território nacional.

Área responsável: GGMED/DIRE2

Agenda regulatória 2024-2025: Tema nº 8.12 - 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.

Relator: Antonio Barra Torres

#### **1. Relatório**

A confiança regulatória pode ser definida como o ato pelo qual uma Autoridade Reguladora Nacional - ARN considera e dá peso significativo às avaliações realizadas por outra ARN ou instituição confiável, bem como a qualquer outra informação

qualificada, para embasar suas próprias decisões. Essa medida tem o potencial de facilitar o acesso a medicamentos e produtos biológicos de qualidade, beneficiando todas as partes interessadas.

O tema da confiança regulatória tem sido amplamente debatido no contexto internacional e foi designado como o tema nº 8.36 na agenda regulatória da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, para o ciclo 2021/2023 e como tema nº 8.12 da Agenda Regulatória 2024-2025.

Além disso, destaca-se que a adoção da confiança regulatória é um indicador da GBT (WHO Global Benchmarking Tool), uma ferramenta da OMS para avaliação dos sistemas regulatórios das Autoridades Reguladoras Nacionais (ARNs).

Adicionalmente à Consulta Pública, em 6 de setembro de 2022, a Anvisa publicou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 750, de 6 de setembro de 2022 que estabeleceu a aplicação temporária da confiança regulatória para medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e produtos biológicos. Este regulamento está em vigor desde 19 de setembro de 2022, com validade até 31 de março de 2024, servindo como um piloto para a implementação da ferramenta e contribuindo para a ampliação do conhecimento prático sobre seu uso, além de identificar necessidades de aprimoramento.

## 2. **Análise**

A proposta de Consulta Pública contou com a participação de um total de 12 respondentes, sendo a maioria das contribuições provenientes de entidades que se autodeclararam como representantes do setor produtivo.

Entre os destaques das contribuições, aponto que a proposta de regulação não prevê redução dos requisitos regulatórios ou qualquer simplificação das exigências de submissão à Anvisa de documentação e estudos que demonstrem qualidade, segurança e eficácia. Em outras palavras, todas as submissões devem ser acompanhadas por todos os estudos e documentos necessários à Anvisa, independentemente da escolha pela via otimizada.

Assim, as empresas que optarem pela via otimizada devem apresentar documentos adicionais em comparação com aquelas que escolhem a via ordinária, uma vez que também precisam fornecer a documentação gerada pelas Autoridades

Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE) e outros preparados por ela própria. A distinção entre as avaliações pela via otimizada e ordinária pode residir no tempo de análise dedicado e na quantidade de exigências emitidas pela Anvisa, considerando que os estudos e documentos foram previamente avaliados por Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE). Nesse contexto, é relevante destacar que uma eventual redução do tempo gasto nessas análises beneficiaria não apenas os processos otimizados, mas também os demais, uma vez que a Anvisa poderá iniciar as análises desses pedidos de maneira mais ágil.

Além disso, é importante destacar que na proposta não está prevista a priorização dos pedidos submetidos pela via otimizada em detrimento dos demais. Para não restar dúvidas, foram excluídos os artigos que tratavam dos prazos previstos para avaliação dos pedidos de regularização pela via otimizada de análise, restando aplicáveis apenas os prazos gerais previstos na Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016, e demais estabelecidos em outros regulamentos publicados pela Anvisa, a exemplo das Resoluções da Diretoria Colegiada nº 204 e 205, ambas de 2017.

Quanto a inexistência de harmonização internacional para medicamentos fitoterápicos, genéricos e similares, destaco que ainda existe a necessidade de a Anvisa avançar nos processos de convergência internacional. Ou seja, essa diferença de requisito não pode ser justificativa para a rejeição da confiança regulatória quando a convergência já atingiu um nível satisfatório, como no caso de medicamentos novos, insumos farmacêuticos ativos IFAs e produtos biológicos.

Os resultados provenientes da análise dos pedidos de registro, conduzidos por meio da via otimizada temporária estabelecida pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 750 de 2022, revelam um panorama positivo em termos de eficiência e celeridade nos processos sob a responsabilidade da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED). No segmento de medicamentos novos, constatou-se a aprovação de pedidos de registro pela via otimizada, especificamente nas avaliações concernentes à segurança e eficácia.

Destaca-se a redução do tempo médio de análise desses estudos em comparação com a via ordinária no mesmo intervalo. Além disso, parte significativa desses pedidos foi deferida sem a imposição de exigências, apontando para uma

eficiência maior em relação à via tradicional. Esses resultados indicam que a via otimizada é uma opção vantajosa para agilizar o processo de registro de novos medicamentos.

No que diz respeito à avaliação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), é digno de destaque o considerável número de pedidos submetidos para aplicação do procedimento otimizado temporário de análise. Parcela expressiva (17,6%) do total de pedidos de Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo - CADIFA, aguardando avaliação em 31 de dezembro de 2023, pode potencialmente se beneficiar da via otimizada, embasada na confiança regulatória. Esse percentual assume destaque considerando as inerentes limitações de recursos humanos enfrentadas pela Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos (COIFA/GGMED/DIRE2/ANVISA).

É relevante salientar que as avaliações de CADIFAs pelo processo otimizado são conduzidas em cerca de metade do tempo necessário para análises de pedidos pela via ordinária. Além disso, destaca-se que, em grande parte, essas avaliações não têm gerado muitas exigências aos solicitantes, demonstrando a eficácia do processo otimizado.

Observa-se, na consulta pública, que a maior quantidade de contribuições foi relacionada a definições (art. 3º), qualidade da documentação da AREE apresentada (Art. 6º), modalidades de análise otimizada (Artigos 8º e 9º), critérios para que haja notificações imediatas de desvios identificados pela AREE à Anvisa, lista de documentos a serem submetidos (Art. 12), formalização de pedido de submissão à AREE (Art. 14), vinculação do ciclo de vida do produto (Art. 16º), critérios para elegibilidade da análise otimizada (Art. 19), prazos para conclusão das análises (Artigos 19, 20 e 21) e sobre a vigência da norma (Art. 27). Foram também feitas contribuições para alterações dos anexos II e III, que especificam critérios de elegibilidade para a aplicação da via otimizada.

Um ponto que gerou bastante discussão é o conceito de "características essenciais idênticas do produto" (referenciado como "product sameness", em inglês). Nesse contexto, é importante ressaltar que há uma discussão internacional em andamento para estabelecer os limites para possíveis flexibilizações. Por exemplo, no Public Statement da 10ª Reunião do IPRP (International Pharmaceutical Regulators Programme), os reguladores presentes discutiram o tema no contexto da confiança regulatória.

A verificação das características essenciais (conforme definida no documento WHO Good Reliance Practices) é uma etapa fundamental para qualquer abordagem de confiança regulatória, a fim de assegurar que o produto para o qual um dossiê foi recebido pela autoridade reguladora tenha "características essenciais idênticas" ao produto aprovado pela autoridade de referência. Além disso, em relação às instalações de fabricação, que constituem atributos essenciais de qualidade do medicamento, os reguladores esperam que o produto tenha as mesmas instalações de fabricação revisadas pela autoridade de referência. De acordo com as práticas regulatórias recomendadas pela OMS, quaisquer diferenças entre o dossiê submetido à autoridade de referência e à autoridade que confia devem ser claramente identificadas antecipadamente pelo fabricante/titular da autorização de comercialização e devem ser avaliadas pela Autoridade Reguladora que está adotando a confiança regulatória.

Considerando todo o cenário internacional, entendemos que o posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) deve estar alinhado com os demais reguladores, a fim de garantir a harmonização das normas e procedimentos relacionados às "características essenciais idênticas do produto". É importante destacar que a proposta de regulamento em discussão prevê a possibilidade de aplicação da análise otimizada em parte da documentação submetida à Anvisa. Ou seja, os dados e estudos não avaliados pela AREE, como aqueles decorrentes da planta produtiva alternativa, poderão ser analisados pela via ordinária. De forma distinta, os demais documentos que não apresentem diferenças significativas dos avaliados pela Autorização de Uso de Referência Estrangeira (AREE) poderiam ser submetidos a uma avaliação pela via otimizada. Isso permitirá uma maior agilidade no processo de aprovação.

Uma vez aprovado inicialmente pela via otimizada da confiança regulatória, a abordagem proposta pelas Boas Práticas de Confiança Regulatória sugere uma avaliação prévia da Autoridade Reguladora Estrangeira de Referência para todas as mudanças pós-registro, visando simplificar os procedimentos e garantir a harmonização. A confiança regulatória é importante, pois evita a duplicação desnecessária de avaliações e promove a confiança nos produtos em diferentes países. Essa abordagem facilita o comércio internacional e a disponibilidade global de produtos seguros e eficazes, além de incentivar a colaboração

entre as autoridades regulatórias e facilitar o monitoramento dos produtos durante seu ciclo de vida.

A incorporação da confiança regulatória é um indicador no âmbito da GBT (WHO Global Benchmarking Tool), uma ferramenta desenvolvida pela OMS para avaliação dos sistemas regulatórios das Autoridades Reguladoras Nacionais - ARNs. No intuito de atender especificamente ao indicador RI01.05 em conjunto com o RS03.04, tornou-se imprescindível incluir na minuta de regulamento a previsão do uso da confiança regulatória para os estudos de equivalência terapêutica. Para tanto, foi adicionado o parágrafo 2º no Artigo 2º, estabelecendo que o procedimento otimizado de análise é aplicável aos estudos de equivalência terapêutica aprovados por uma AREE, independentemente da certificação ou habilitação do laboratório pela Anvisa. Isso é válido desde que o medicamento de referência utilizado no estudo seja aceito pela Anvisa conforme os termos estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n.º 35, de 2012, ou pelos normativos que vierem a substituí-la.

Por fim, aponto que a Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou mediante o PARECER n. 00019/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, sei 2826992, pela juridicidade da minuta de IN com observações que foram devidamente respondidas pela área técnica.

### 3. **conclusão**

As contribuições da sociedade à proposta de norma que regulamenta o uso da confiança regulatória para medicamentos, IFAs e produtos biológicos evidenciam a complexidade e a diversidade de entendimentos sobre os aspectos abordados. Destacam-se áreas como definições, qualidade da documentação da AREE, modalidades de análise otimizada, critérios para notificações imediatas de medidas restritivas adotadas pela AREE, lista de documentos da AREE, formalização de pedidos, vinculação do ciclo de vida do produto, critérios de elegibilidade e prazos para conclusão das análises.

A análise das contribuições da Consulta Pública 1.108, de 2022, a avaliação dos resultados obtidos com a RDC n.º 750, de 2022, assim como a realização de ajustes para atender à GBT (Global Benchmarking Tool da OMS), demonstram o compromisso da Anvisa com a melhoria contínua dos processos regulatórios e a promoção da confiança regulatória.

Na análise específica dos resultados da

implementação da RDC nº 750, de 2022, para os produtos biológicos, observou-se uma redução significativa nos tempos de análise e conclusão dos processos de registro nos casos em que a via otimizada foi aplicada. A aprovação condicional mostrou-se eficaz no pós-registro, contribuindo para a eficiência global dos prazos.

Os resultados indicam também uma tendência positiva na eficiência e celeridade dos processos de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos, destacando benefícios como a redução do tempo médio de análise e a diminuição da emissão de exigências na avaliação dos estudos de segurança e eficácia. Apesar de não ter tido impacto nos registros de medicamentos genéricos e similares, a ferramenta da confiança regulatória demonstrou potencial significativo para otimizar a avaliação de CADIFAs, com mais de 17% dos pedidos que aguardam análise pela Anvisa já tendo recebido o aditamento específico para aplicação da análise otimizada. Por fim, aponto os resultados positivos da confiança regulatória no cenário de saúde pública no Brasil e que a aprovação da proposta de Instrução Normativa em pauta não mudam as regras já existentes em normas de registro de medicamentos.

## Voto

Voto pela aprovação da proposta de Instrução Normativa que Estabelece os critérios aplicados para o procedimento otimizado de análise, em que se utiliza das avaliações conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE) para análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos, produtos biológicos, vacinas e de carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), em território nacional.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 19/03/2024, às 17:22, 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 **2855275** e o código CRC **04FBF6BC**.

