

VOTO Nº 56/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.933454/2021-42

Analisa proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC para alterar a RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor de requisitos sanitários de segurança e eficácia para alterações pós registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos.

Área responsável: GESEF/GGMED

Agenda Regulatória 2024-2025: Tema nº 8.21 - Requerimentos para a comprovação de segurança e eficácia de petições de pós-registro (Revisão da RDC nº 73/2016).

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC para alterar a RDC nº 73, de abril de 2016, para dispor sobre os requisitos sanitários de segurança e eficácia para alterações pós registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (Gesef) da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED).

A matéria consta na atual Agenda Regulatória, 2024-2025, Tema nº 8.21 - Requerimentos para a comprovação de segurança e eficácia de petições de pós-registro (Revisão da RDC nº 73/2016).

O processo regulatório para alteração da RDC nº

73/2016, teve o seu Termo de Abertura de Processo Administrativo de Regulação publicado em agosto de 2023 (SEI nº 2518422)¹; com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e realização de Consulta de Pública (CP).

O mesmo, foi instaurado com o objetivo de alterar pontualmente a RDC nº 73/2016 no que diz respeito aos requisitos de segurança e eficácia para alterações pós-registro e promover o alinhamento dos requisitos à RDC Nº 753, de 28 de setembro de 2022, que dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.

A condição processual de dispensa de AIR se deu nos termos do art. 18, incisos IV, V e VI da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021², por a alteração proposta se enquadrar nas seguintes hipóteses:

a) atualização de norma considerada obsoleta, sem alteração de mérito, considerando a harmonização dos requerimentos para comprovação de segurança e eficácia da RDC nº 73/2016 à RDC nº 753/2022, mais atual que a primeira (inciso IV);

b) manter a convergência com as normas internacionais, considerando que a revisão da RDC nº 200/2017, resultante na publicação da RDC nº 753/2022, teve por objetivo também a harmonização de requerimentos técnicos internacionais (inciso V); e

c) redução de exigências, obrigações, restrições, requerimentos ou especificações com o objetivo de diminuir custos regulatórios, uma vez que para o desenvolvimento clínico de certos medicamentos não mais haveria a obrigatoriedade de realização de estudos clínicos completos (estudos fase 1, 2 e 3) para todos os casos de alteração (inciso VI).

A minuta de Consulta Pública foi aprovada pela Diretoria Colegiada da Anvisa, por unanimidade, na Reunião Ordinária Pública - ROP nº 11/2023, realizada no dia 2/8/2023, quando fui sorteada como relatora da matéria (Sei nº 2518700).

A Consulta Pública nº 1.188, de 2023 foi publicada

inicialmente com prazo de 15 (quinze) dias para o recebimento de contribuições, e posteriormente teve prorrogação de prazo por mais 15 dias, tendo o prazo se encerrado em 11/09/2023.

A partir da análise das contribuições recebidas a Gerência-Geral de Medicamentos elaborou a proposta de minuta de RDC que ora apresento para apreciação desta Diretoria Colegiada. (Sei nº 2860291).

Sendo este o relato passo a análise.

2. **Análise**

Em 2022 foi publicada a RDC nº 753, que trouxe uma abordagem mais conceitual e menos prescritiva para os requerimentos técnico sanitários para comprovação de segurança e eficácia para fins de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, enquadrados como medicamentos novos ou inovadores. Um dos objetivos da RDC nº 753/2022 foi fazer uma revisão aprofundada das provas para comprovação de segurança e eficácia para registro de medicamentos sintéticos, buscando ainda uma harmonização com os requerimentos técnicos internacionais pelo estabelecimento de vias de desenvolvimento.

Na prática, a adoção das vias de desenvolvimento se traduz em formas de ampliar as fontes de evidências para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia para o registro de um medicamento, permitindo a apresentação de dados obtidos desde de estudos conduzidos especificamente para o desenvolvimento do medicamento em avaliação, até a utilização de dados já disponíveis na literatura científica, além de uma série de outros tipos de estudos passíveis de serem apresentados, incluindo estudos in silico, in vitro e dados de vida real. Assim, a RDC nº 753/2022, complementada pelos guias que a acompanham, se centra na definição das informações necessárias, permitindo a apresentação de dados provenientes de fontes diversas de conhecimento.

Diferentemente da abordagem conceitual trazida pela RDC nº 753/2022, a RDC nº 73/2016 ainda se alinha ao modelo regulatório utilizado anteriormente (RDC nº 200/2017), centrado nos tipos de estudos clínicos (fase I, II e III) a serem apresentados para subsidiar mudanças pós-registro. Essa afirmação mostra-se clara na descrição do documento 2 do item

10 do Anexo I da norma que traz:

"Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. Os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada."
(grifo nosso)

O mesmo pode ser observado em outros dispositivos da norma que tratam dos requisitos para comprovação de segurança e eficácia para medicamentos novos e inovadores.

Em termos de mérito, a minuta de RDC ora em apreciação, incorpora o racional vigente da RDC nº 753/2022 com relação as provas passíveis de serem apresentadas para comprovação de segurança e eficácia, alinhando os dois marcos regulatórios que tratam de matéria conexa.

Os peticionamentos para medicamentos novos e inovadores já registrados de inclusão de nova concentração, alteração de posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração e inclusão de nova indicação terapêutica, passam a prever a apresentação de:

- a) um racional clínico de desenvolvimento, apresentando o embasamento científico do programa de desenvolvimento conduzido e uma discussão da relevância clínica da alteração proposta frente às condições de uso atualmente aprovadas para o produto e às opções terapêuticas disponíveis;
- b) uma contextualização da condição clínica à qual o produto se destina, incluindo as opções terapêuticas existentes no Brasil, discussão da prática clínica e dados epidemiológicos nacionais, quando disponíveis,
- c) evidências provenientes de estudos conduzidos pelo detentor do registro com o medicamento ou caracterização clínica de segurança e eficácia subsidiada por literatura científica ou dados técnicos; e
- d) estudos ponte, nos casos em que as evidências apresentadas para subsidiar a segurança e a eficácia não sejam provenientes de estudos

conduzidos com o medicamento proposto para registro, que permitam a extrapolação dessas evidências para o medicamento a ser registrado registro.

Além de promover esta alteração principal, oportunamente, o texto da RDC nº 73/2016 está sendo alterado nestas seções específicas para passar a se referir a RDC nº 753/2022, nos itens onde se fazia referência à RDC nº 200/2017, já revogada.

Durante a Consulta Pública foram recebidas via formulário 9 (nove) contribuições ao texto, das quais 56% foram parcialmente aceitas e 33% não foram aceitas pela área técnica. 11% das contribuições tratava-se de dúvidas dos participantes. Dos respondentes, 2 foram profissionais de saúde e 7 foram pessoas jurídicas representantes do setor regulado.

Quando questionados quanto a serem a favor da norma, as pessoas físicas responderam que sim, e as pessoas jurídicas não responderam a este item.

Quando questionados quanto aos impactos da norma, 8 (oito) respondentes responderam como “positivos” e 1 (um) como “positivos e negativos”.

Além das contribuições via formulário, foi recebido um ofício de contribuição via SEI, cujo teor também foi considerado pela área técnica na análise (SEI nº 25351.930545/2023-98).

Como resultado da Consulta Pública, as alterações mais significativas incorporadas ao texto foram:

- a) a aceitabilidade de apresentação de um adendo ou atualização à documentação apresentada na petição primária, nos casos em que forem aplicáveis ao novo pedido, para os documentos de contextualização da condição clínica, caracterização não clínica e clínica e avaliação da relação benefício-risco (documentos 3, 4 e 5 do item 10, e nos documentos 2, 3 e 4 do item 11); e
- b) inserção da menção de necessidade de atendimento ao Guia nº 61/2023 de submissão de registro de medicamento sintético, semissintético e radiofármaco baseada em literatura científica, para

os casos em que a caracterização clínica de segurança e eficácia for subsidiada por literatura científica ou dados técnicos, (documento 4, do item 10, e no documento 3, do item 11).

As medidas transitórias seguem o racional estabelecido quando da publicação da RDC nº 753/2022 prevendo que as petições protocoladas antes da data de vigência da nova Resolução, ou que já se encontram em análise na Anvisa serão analisadas conforme as Resoluções vigentes à época do protocolo. Ainda, que petições que atendam os requisitos da nova Resolução e tenham sido protocoladas anteriormente à sua vigência poderão ser avaliadas nos termos da mesma Resolução.

Considerando o tempo extenso de desenvolvimento clínico e não clínico de medicamentos, também está previsto que para os medicamentos em desenvolvimento na data de entrada em vigor da Resolução, será aceito o desenvolvimento previamente acordado com a Anvisa, conforme o prazo definido no instrumento de formalização do acordo.

Com relação a análise jurídica, rememoro que a Minuta de Consulta Pública foi objeto de avaliação pela douta Procuradoria junto a Anvisa nos termos do PARECER nº 134/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, que em apertada síntese, concluiu que a proposta não padecia “de irregularidade jurídica substancial capaz de eivá-las de ilegalidade”. Neste sentido, opinou “favoravelmente ao prosseguimento da marcha procedimental” ressalvadas recomendações pontuais de adequação da instrução processual e de técnica legislativa. Registro ainda que as recomendações apontadas pela Procuradoria Federal foram incorporadas à época pela área técnica.

Nesta fase final do processo, a minuta de RDC também foi encaminhada para análise jurídica, tendo o órgão se manifestado por meio do PARECER n. 00036/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU pela sua juridicidade, ressalvados os apontamentos e as recomendações de técnica legislativa (itens 13 a 17 do Parecer).

Especificamente, cabe citar que no item 16 do último Parecer a Procuradoria recomendou para a área proponente a avaliação da edição de novo ato normativo com a revogação da RDC a ser alterada, de modo a se evitar, num futuro próximo, um

trabalho de consolidação normativa, considerando o disposto no art. 19, inciso II, do Decreto nº 10.139/2019³.

A este respeito, a Gesef/GGMED ponderou que a parte de qualidade da RDC nº 73/2016 é objeto de revisão na Agenda Regulatória 2024-2025 e sugeriu que a consolidação das alterações seja publicada em nova resolução quando da finalização da referida revisão.

Esta Segunda Diretoria, manifesta alinhamento ao Parecer da Procuradoria, entretanto em análise a este caso específico, entende pela manutenção da minuta tal como proposta pela área desde a sua Consulta Pública, com alteração pontual dos itens 10 e 11 do Anexo I da RDC nº 73/2016, visto estarmos tratando, neste momento, de uma parte muito restrita do texto normativo que é extenso, composto por 46 artigos e 3 (três) anexos. A revisão mais extensa da norma será parte de processos regulatórios no âmbito de 2 temas previstos da Agenda Regulatória 2024-2025, momento no qual a edição de novo ato normativo com a revogação da RDC nº 73/2016 será oportunamente realizado:

- a) Tema 8.6 - Consolidação das normas de Pós-Registro de medicamentos (Revisão das RDC nº 73/16, RDC nº 708/22 e RDC nº 413/20); e
- b) Tema 8.37 - Revisão dos requisitos de qualidade para elaboração dos dossiês de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos (Revisão da RDC nº 73/2016 e da parte da qualidade da RDC nº 753/2022).

Até lá, restará cumprido o disposto no art. 16, § 1º, inciso I, do Decreto nº 10.139/2019⁴, com a divulgação no Portal da Anvisa do ato normativo com registro no corpo do ato das alterações realizadas. O ato também estará sujeito a publicação de novo normativo consolidado quando das atividades gerais na Agência de consolidação normativa para cumprimento do disposto no art. 19, II, do Decreto nº 10.139/2019.

Diante de todo o exposto, entende-se que a proposta se encontra fundamentada, justificada e convergente com as regulamentações internacionais, sendo ainda alinhada aos objetivos estratégicos desta Anvisa, permitindo: ampliar o acesso seguro da população a produtos e serviços sujeitos à Vigilância

Sanitária; aprimorar o marco regulatório em Vigilância Sanitária; otimizar as ações de pré-mercado com base na avaliação do risco sanitário; e aperfeiçoar as ações de cooperação e convergência regulatória no âmbito internacional.

Já sabemos que as evidências da literatura científica e o uso de medicamentos no mundo real podem ajudar a extrapolar e/ou aumentar os dados obtidos em ensaios clínicos randomizados. Ao complementar os dados de segurança e eficácia obtidos em uma população de pacientes estritamente definida (e muitas vezes otimizada) no ambiente de ensaio clínico, a evidência do mundo real (RWE) pode fornecer informações valiosas sobre a segurança e eficácia de um medicamento e apoiar a decisão regulatória de uma modificação pós-registro, por exemplo, nova indicação, alteração de posologia e via de administração, sem a necessidade de condução de ensaios clínicos complementares.

Certamente, apesar de pontual e convergente com a atual norma de registro, a modificação normativa em debate vai ao encontro de facilitar as modificações pós registro e contribuir com o monitoramento pós mercado, uma vez, que as alterações nas bulas, resultante de uma aprovação de petição pós registro, podem reduzir o uso off label e contribuir com a segurança do paciente.

É importante destacar que independentemente da via de desenvolvimento e das fontes de evidências utilizadas, o dossiê apresentado no momento da solicitação de alteração de registro continua devendo conter todas as informações não clínicas e clínicas necessárias para a avaliação da relação benefício-risco do medicamento, não havendo nenhuma redução do critério de análise da Anvisa decorrente das mudanças em proposição, quanto a este aspecto.

3. **Voto**

Pelo exposto, VOTO pela APROVAÇÃO da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), Sei nº 2860291, para alterar a RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor de requisitos sanitários de segurança e eficácia para alterações pós registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos.

Este é o Voto que submeto à decisão por esta Diretoria Colegiada.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

Diretora

Segunda Diretoria

- 1 - Termo de abertura de processo administrativo de regulação Nº 48, de 07 de agosto de 2023. Despacho de publicação DOU nº 85, de 03/08/2023 publicado em 07/08/2023 [Sei nº 2512839].
- 2 - Portaria PT nº 162, de 12 de março de 2021- Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
- 3 - "Art. 19. É obrigatória a manutenção da consolidação normativa por meio da: I - realização de alteração na norma consolidada cada vez que novo ato com temática aderente a ela for editado; e II - repetição dos procedimentos de revisão e consolidação normativa previstos neste Decreto no início do primeiro ano de cada mandato presidencial com término até o segundo ano do mandato presidencial."
- 4 - "Art. 16. Os órgãos e as entidades divulgarão todos os seus atos normativos no portal eletrônico gov.br. (Redação dada pelo Decreto nº 10.437, de 2020) § 1º Os atos normativos serão divulgados: I - com registro no corpo do ato das alterações realizadas por normas esparsas, das revogações de dispositivos e das suspensões ou das invalidações por determinação judicial com efeito erga omnes; II - em padrão linguagem de marcação de hipertexto; III - em endereço de acesso permanente e único por ato; e IV - em sítio eletrônico que abranja todos os atos do órgão ou da entidade.(...)"



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 20/03/2024, às 09:54, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2863486** e o código CRC **1E84C876**.