



VOTO Nº 189/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.921329/2022-71

Analisa a proposta de alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, com o objetivo de suspender a obrigatoriedade de realização de reunião de pré-submissão exclusivamente para fins de anuência de ensaios clínicos

Área responsável: COPEC/DIRE 2

Agenda Regulatória : Não é projeto regulatório da Agenda

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de proposta de abertura de instrumento regulatório com vistas a alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, com o objetivo de suspender a obrigatoriedade de realização de reunião de pré-submissão exclusivamente para fins de anuência de ensaios clínicos.

A Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) relatou inicialmente no processo (25351.915582/2022-95), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 5/2022/SEI/COPEC/DIRE2/ANVISA (1935023), a oportunidade de que fossem suspensos os efeitos dos incisos I e II, Art. 10 da resolução RDC nº 205/2017, que trata do procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação e Registro de novos medicamentos para doenças raras. O objetivo da suspensão dos referidos incisos seria otimizar processos relacionados à pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológico, de modo que o agendamento de reuniões com a Anvisa se desse somente nos casos considerados necessários e benéficos pelo desenvolvedor da pesquisa clínica, de modo a não mais se constituir em etapa obrigatória prévia à submissão de estudos para avaliação da Agência.

Em Nota Técnica, a COPEC destacou que doenças raras são doenças de baixa prevalência, geralmente crônicas, progressivas e incapacitantes, podendo ser degenerativas e também levar à morte, afetando a qualidade de vida das pessoas e de suas famílias. Estima-se haver cerca de 13 milhões de pessoas acometidas por doenças raras no Brasil. Cerca de 30% dos pacientes acometidos pelas doenças raras morrem antes dos cinco anos de idade, uma vez que 75% delas afetam crianças, o que não impede que adultos também possam ser acometidos. Aproximadamente 80% das doenças raras são de origem genética. (<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doencas-raras-1>).

As doenças raras podem ser definidas como aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos, conforme definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Nos EUA, as autoridade de saúde consideram como rara a doença que afeta

menos de 200 mil pessoas, enquanto que na União Europeia considera-se rara a doença com prevalência de até 5 em cada 10 mil indivíduos [[Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products | FDA](#) ; [Orphan designation: Overview | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)].

No Brasil, a Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, do Ministério de Saúde (MS), instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. Com base nos critérios da OMS e da Port. 199/2014, a Anvisa adotou a definição de doenças raras como sendo aquelas que afetam 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos.

A Anvisa publicou a RDC nº 205 de 28 de dezembro de 2017 que aprova o procedimento especial para:

I - anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil para avaliação de medicamentos para doenças raras;

II - certificação de boas práticas de fabricação aplicável a medicamentos para doenças raras e;

III - registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras.

A referida resolução RDC nº 205/2017 tem o objetivo de minimizar o impacto dos principais fatores que acarretam a demora na disponibilização de medicamentos para tratamento de doenças raras, dentre os quais:

. Lapso de tempo entre o pedido de registro em agências estrangeiras (como FDA e EMA) e a submissão do pedido no Brasil;

. Ausência de mecanismo específico voltado para a avaliação de medicamentos para tratar essas doenças, o que resulta em um maior tempo de avaliação por parte da Anvisa e um maior tempo de resposta do setor produtivo; e

. Ausência de mecanismo específico que possibilite registrar o produto com previsão de complementação de dados ou informações após a concessão do registro (Documento SEI 0416230 - processo SEI 25351.447401/2016-40).

Nesse contexto, a resolução RDC nº 205, de 2017 inaugurou um conjunto de mudanças fundamentais e de grande impacto para a concessão de registro de medicamentos, destacadamente no que se refere à flexibilização ou a permissão para complementação de documentação de apoio ao registro de medicamento, mediante celebração de Termo de Compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro, como definido no Art. 15:

Art. 15. Pode ser admitida a apresentação de complementação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro.

Parágrafo único. O não cumprimento dos compromissos assumidos pode implicar o cancelamento do registro do medicamento.

Embora o foco principal tenha sido o registro sanitário, como se observa nas justificativas e objetivos descritos no processo de abertura da iniciativa de regulamentação do tema, a resolução RDC nº 205, de 2017 também estabeleceu procedimentos especiais para anuência de ensaios clínicos.

Nessa linha, a realização de reunião de pré-submissão é um dos procedimentos definidos pela resolução RDC nº 205, de 2017, como requisito obrigatório tanto para fins de anuência de ensaios clínicos e modificações (secundárias), como para a avaliação e concessão de registro de novos medicamentos para doenças raras, como se observa no Art. 10 e 11, além do Art. 18, da RDC nº 205/2017, destacados abaixo:

Art. 1º Fica aprovado o procedimento especial para:

I - anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil para avaliação de medicamentos para doenças raras;

II - certificação de boas práticas de fabricação aplicável a medicamentos para doenças raras e;
III - registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras.

...

Art. 10. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil com medicamentos para doenças raras:

I - solicitação pelo interessado de reunião de pré-submissão para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo;

II - realização da reunião de pré-submissão para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, em até sessenta dias após a solicitação pelo interessado;...

.

.

.

Art. 11. As petições secundárias, referentes a DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo avaliados conforme os critérios desta resolução, terão o mesmo tratamento.

Art. 18. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de registro de novo medicamento para doença rara:

I - solicitação de reunião de pré-submissão pelo interessado para apresentação do produto;

II - realização da reunião de pré-submissão para apresentação do produto, em até 60 dias após a solicitação pelo interessado;

Desde que a referida regulamentação entrou em vigor até o presente momento, a área técnica relata ter observado grande número de reuniões realizadas com caráter meramente protocolar, devido a obrigatoriedade prevista na referida resolução. Adicionalmente, constatou que a realização dessas reuniões impacta de forma significativa as atividades da área, sem agregar valor à atividade realizada. É nesse sentido que se baseou a iniciativa de suspender a obrigatoriedade das reuniões de pré-submissão exclusivamente para fins de anuência de ensaios clínicos.

2. Análise

Inicialmente é relevante destacar que as pesquisas clínicas contribuem para o entendimento e a capacidade do tratamento de doenças, sendo parte essencial para o progresso da prática clínica e o desenvolvimento dos sistemas de saúde de um país.

Os prazos regulatórios para autorização de pesquisas clínicas pode variar a depender de vários fatores, incluindo a complexidade das tecnologias envolvidas no desenvolvimento clínico, os riscos acrescidos, às fases de desenvolvimento clínico, a capacidade operacional da agência, a maturidade regulatória dos desenvolvedores de pesquisa clínicas nacionais e internacionais, para demonstrar de forma clara, segura e responsável a qualidade e a segurança do produto investigacional, bem como, para garantir que o desenvolvimento clínico se baseie em hipóteses que levem ao balanço positivo dos benefícios em detrimento dos riscos inerentes. Outro fator importante a ser considerado é o número de colaboradores dedicados à análise dos processos. A COPEC conta atualmente com 17 especialistas responsáveis pela análise e autorização de ensaios clínicos, para fins de registro.

Para esta análise é importante considerar, conforme exposto pela COPEC, que a resolução RDC nº 205, de 2017 contribuiu para um significativo aumento do número de medicamentos e produtos Biológicos registrados pela Anvisa para doenças raras. Em 2017 foram registrados 6 medicamentos novos para doenças raras, 8 medicamentos em 2018, 12 medicamentos em 2019, 7 medicamentos em 2020 e 11 medicamentos em 2021. Movimento semelhante foi observado em relação ao registro de produtos biológicos para doenças raras, no mesmo período: 11 medicamentos em 2017, 5 medicamentos em 2018, 7 medicamentos em 2019, 3 medicamentos em 2020 e 1 medicamento em 2021.

Além disso a referida resolução permitiu o aumento gradativo e expressivo no número de Dossiês de Ensaios Clínicos (DEECs) para doenças raras, quais sejam: 23 em 2019, 23 em 2020 e 62 em 2021. Importante ressaltar que os anos de 2020 e 2021 corresponderam ao período de pandemia de Covid-19, durante o qual todos os esforços da agência se voltaram para o enfrentamento da pandemia, razão pela qual se verificou um menor número de registro de medicamentos e produtos biológicos para doenças raras, não obstante o número de pesquisas clínicas continuar aumentando no período.

A adoção de procedimentos especiais que privilegiam a concessão de registro sanitário de medicamentos para doenças raras é uma estratégia adotada pelas principais autoridades regulatórias no mundo. A European Medicines Agency (EMA) e a Food and Drug Administration (FDA), por exemplo, disponibilizam instruções semelhantes à resolução RDC nº 205, de 2017, tendo como foco principal o registro sanitário. Nesse contexto, é oportuno mencionar que o planejamento precoce e cuidadoso é importante para todos os programas de desenvolvimento de medicamentos, mas é particularmente crítico para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, por várias razões, como o limitado número de pacientes disponíveis para a população de estudo, por exemplo, além da falta de precedente de desenvolvimento desse tipo de medicamento. Dessa forma, a realização de reuniões de pré-submissão é positiva e benéfica, está prevista nas orientações e Guias da FDA e EMA e as empresas são estimuladas a solicitá-las. Tal como se pretende com a proposição em pauta, EMA e FDA estimulam a realização de reuniões de esclarecimento e orientação sempre que necessário, mas sem que se configurem como requisitos obrigatórios.

Para fins de exemplificação, no caso da FDA, durante as reuniões pré-submissão, patrocinadores podem discutir com a FDA os desafios para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, além de possíveis flexibilizações na aplicação das normas. As questões discutidas durante as reuniões de pré-submissão podem variar dependendo do medicamento, estágio de desenvolvimento e doença-alvo e outras questões específicas.

No caso da Anvisa, a resolução RDC nº 205, de 2017, como já mencionado, impõe ao patrocinador interessado a solicitação de reunião de pré-submissão, independentemente da percepção de necessidade de patrocinador, ou de qualquer outro critério, como complexidade e/ou estágio do desenvolvimento clínico, ou até mesmo quando se trata de mera alteração de estudo já aprovado (incisos I e II, Art. 10 e Art. 11).

Importante destacar que a apresentação de um plano de desenvolvimento clínico, contemplando todos os ensaios clínicos realizados e planejados, é um dos requisitos estabelecidos pela resolução RDC nº 9, de 2015 para a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM). No entanto, diferentemente da documentação constante do dossiê que subsidia a concessão do registro de medicamento, que é submetida de uma só vez em processo único, o Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC) é comumente submetido em diferentes momentos e em processos individuais. Esses processos correspondem, geralmente, a cada uma das fases do desenvolvimento clínico, quais sejam: Fase I, II, III, além dos ensaios clínicos de extensão e de Fase IV/Observacionais. Ressalto este aspecto para esclarecer que a cada submissão de documentos do DEEC, o patrocinador deveria solicitar reunião prévia com a Anvisa, de modo a elevar o número de reuniões agendas para cumprir a regulamentação vigente, mas sem que se traduza, necessariamente, em informações ou esclarecimentos tanto para o patrocinador, quanto para a Anvisa.

Nesse contexto, a área técnica informou que, com frequência, os patrocinadores solicitam a dispensa de reuniões de pré-submissão para os casos mencionados. Adicionalmente, na Nota Técnica já referenciada, a área técnica informa que as reuniões de pré-submissão realizadas tem se limitado às discussões sobre aspectos administrativos, incluindo orientações sobre instrução de processo, que podem ser facilmente acessadas nos manuais e documentos disponíveis na página da pesquisa clínica, no portal da Anvisa. Ainda assim, mesmo quando há dúvidas por parte do interessado sobre o enquadramento e/ou designação do medicamento e estudo para doença rara, por vezes, não é possível esclarecer durante a reunião realizada, já que não há uma lista oficial disponível sobre doenças consideradas raras no Brasil, exceto para os casos inequivocamente reconhecidos. Dessa forma, a designação de doença rara deverá ser baseada nas informações e/ou dados apresentados pela empresa, não se beneficiando da realização de reunião prévia com a Anvisa.

Destaco que em 2020 a COPEC recebeu 45 pedidos de anuência de pesquisas clínicas para Doenças Raras. Em 2021 foram 68 pedidos (aproximadamente 50% de aumento), e só nos primeiros 5 meses de 2022 já foram 31 pedidos. Assim, especificamente quanto as reuniões de pré-submissão, no período de maio de 2021 a maio de 2022 foram realizadas uma média de 4 reuniões por mês, com a participação de dois servidores especialistas (revisores) em cada uma dessas reuniões.

É importante esclarecer que a mudança significativa nos procedimentos de análise e na adoção de Termos de Compromisso para concessão de registro de medicamentos, além do volume e da complexidade dos documentos e especificidades, podem justificar a necessidade de reuniões de pré-submissão, quando se tratar de registro de medicamentos, como estabelecido nos incisos I e II, Art. 18 da

RDC nº 205/2017. Por isso, o presente pleito refere-se somente ao dispositivo (Art. 10 e 11) que se referem as reuniões de pré-submissão exclusivamente para anuência de ensaios clínicos.

Diante de todo o contexto exposto, o elevado número de reuniões de pré-submissão com baixa efetividade exige que sejam tomadas todas as medidas para a racionalização e melhor aproveitamento do tempo da equipe técnica e das próprias empresas. Justifica-se, portanto, a proposta de alteração dos incisos I e II, Art. 10 da RDC nº 205/2017, com o objetivo de desobrigar a solicitação de reunião de pré-submissão para fins de anuência de ensaios clínicos, mas estimulando que elas sejam solicitadas sempre que o interessado julgar necessário. Neste sentido, de forma a caracterizar a não obrigatoriedade, destaco abaixo as propostas de alterações nos referidos incisos, conforme minuta (2046731) disposta no processo:

"Art. 10.....

I - solicitação de reunião de pré-submissão, **caso o interessado entenda necessária**, para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo;

II - realização de reunião de pré-submissão, **caso o interessado entenda necessária**, para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, em até sessenta dias após a solicitação pelo interessado;"

Saliento ainda que a COPEC, havia inicialmente indicado a não aplicabilidade e solicitado, conseqüentemente, a dispensa de Análise de Impacto regulatório (AIR), assim como a dispensa de Consulta Pública (CP). Neste momento, corroboro o entendimento quanto à dispensa de AIR, já que se trata de redução de exigências e obrigações e essa etapa demandaria um custo maior de tempo para sua execução. Eventual demora na resolução desse problema significa menos celeridade nas análises e conseqüentemente mais demora na disponibilização de medicamentos para tratamento de doenças raras. Porém, entendo pertinente a realização de Consulta Pública (CP), ainda que muito breve, como forma de dar conhecimento ao setor e oportunizar o diálogo.

3. Voto

Diante do exposto, **Voto pela Aprovação**, de abertura de instrumento regulatório para alteração dos incisos I e II, Art. 10 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017, que trata do procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação e Registro de novos medicamentos para doenças raras, bem como pela aprovação da proposta Consulta Pública **com o prazo de 15 dias**, dada a especificidade e limitada abrangência da alteração, oportunizando ao setor a ratificação das constatações da área técnica responsável, assim como, para cumprimento mínimo dos ritos do processo regulatório.

Sendo este o meu voto que submeto a deliberação e apreciação por esta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 14/09/2022, às 14:27, 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 **2034603** e o código CRC **E6F1BF43**.

Referência: Processo nº 25351.921329/2022-71

SEI nº 2034603