Coordenação de Inovação Incremental
COINC

Resultados e Perspectivas

Isabella do Carmo Gomes
17/06/2019

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Estruturação da COINC

- Criação em 15/09/2017
- Estruturação da área e início do tratamento da fila de inovadores novembro/2017
- 6 especialistas, 5 em teletrabalho
- 152 petições recebidas
  - 104 petições de passivo até nov/17
  - 48 entradas entre nov/17 e jun/19

Escopo da COINC

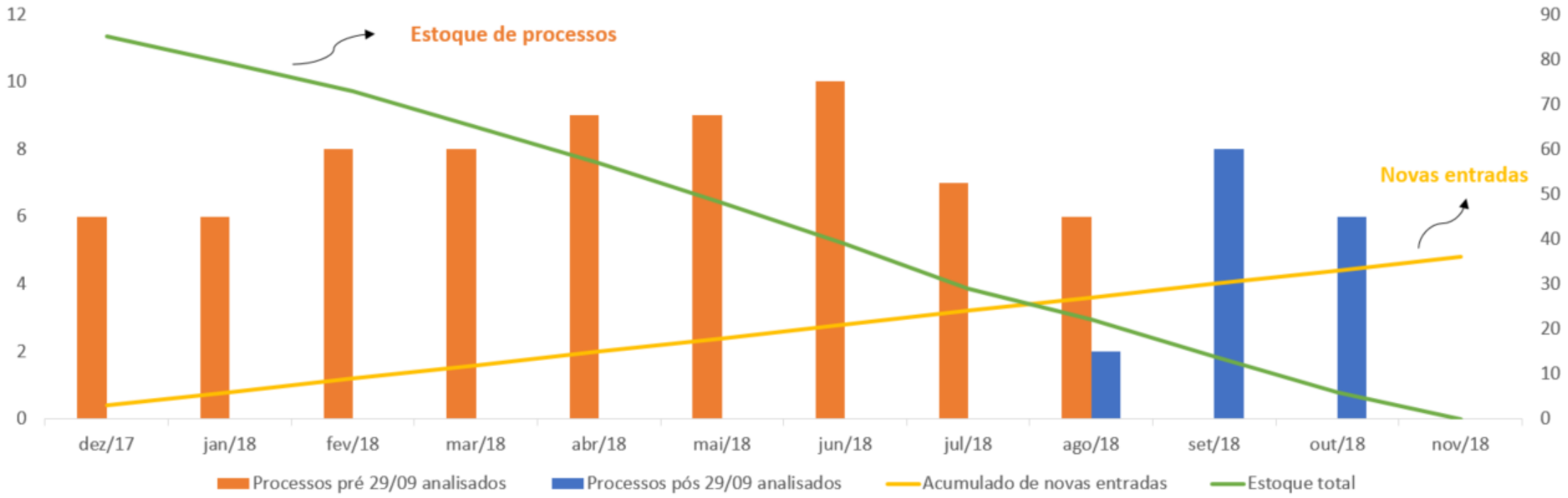
Código	Descrição do assunto
1455	MEDICAMENTO NOVO - Registro de concentração nova no país
1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
1457	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Indicação Terapêutica Nova no País
1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
1461	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Via de Administração no País
10559	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10560	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10561	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Indicação Terapêutica Nova no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10563	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10564	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Via de Administração no País (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10775	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já registrado
11116	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração
11318	Medicamento Inovador - Registro de Medicamento com Inovação Diversa

Pós-registro de SE e registro de moléculas novas não são tratados pela COINC

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Meta do Plano de ação (novembro 2017)

Tratar os processos de inovadores até **novembro de 2018**



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

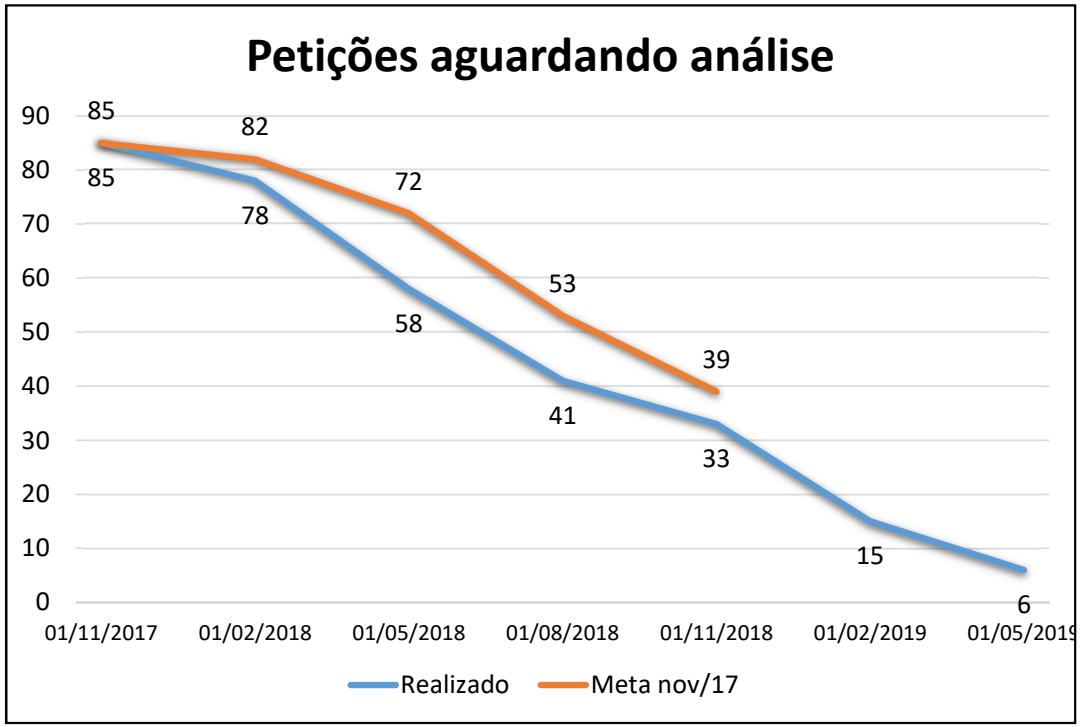
E desse plano de ação, o que foi cumprido?!

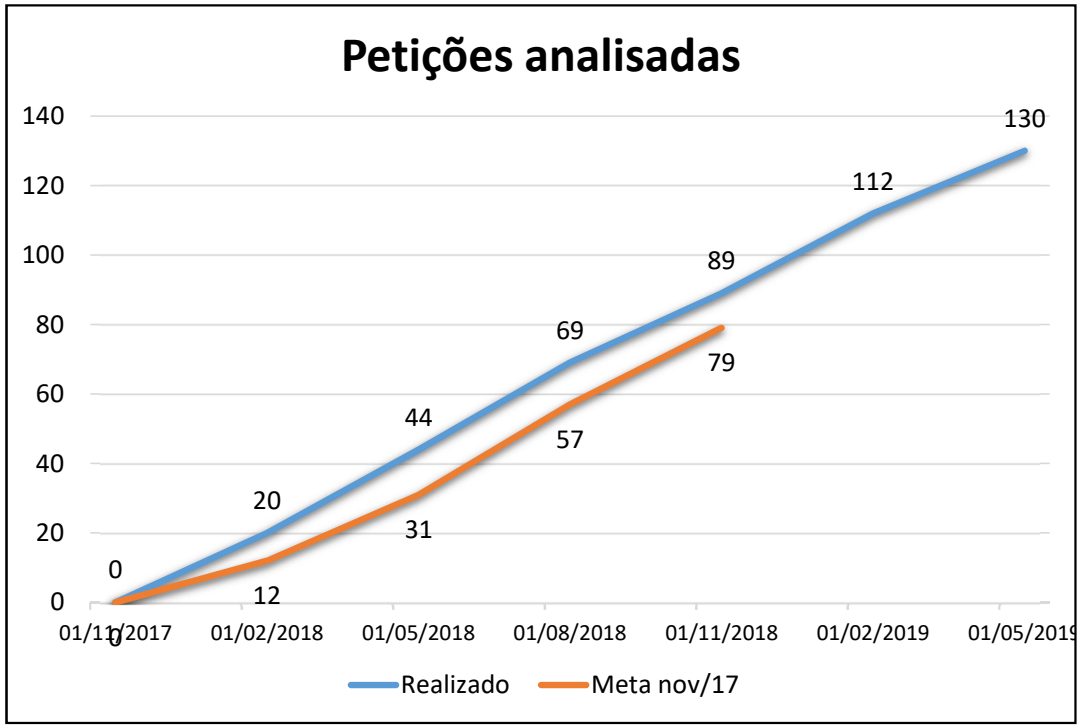
ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

E desse plano de ação, o que foi cumprido?!

Resultados COINC

Evolução da fila

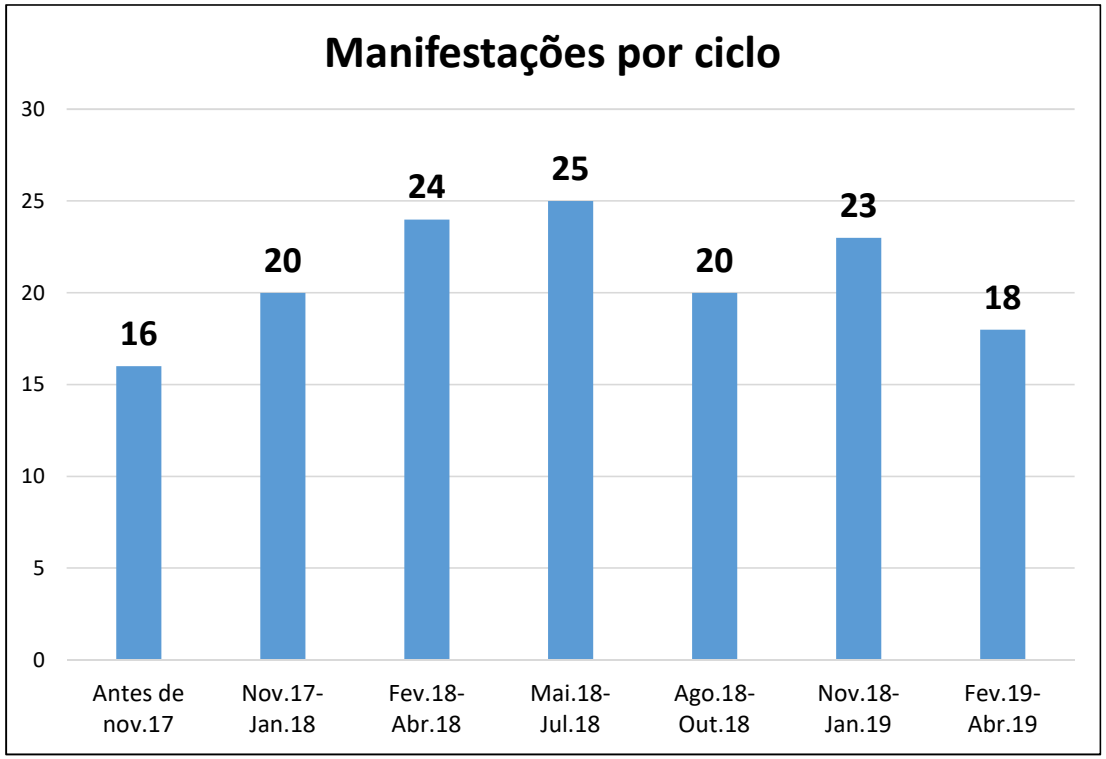




ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Resultados COINC

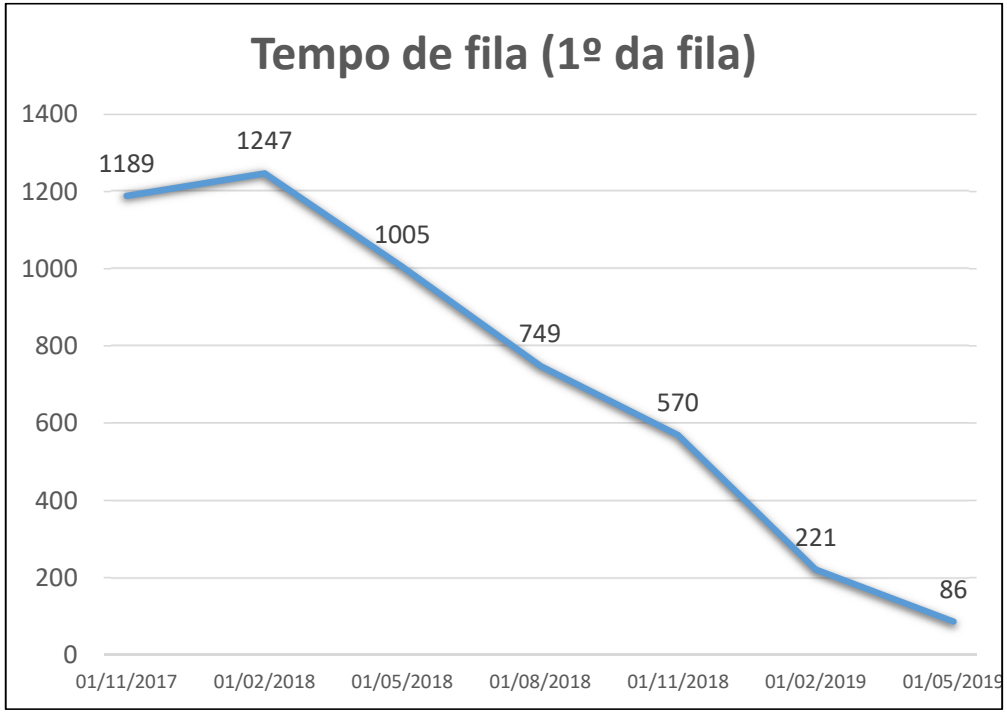
Evolução da fila

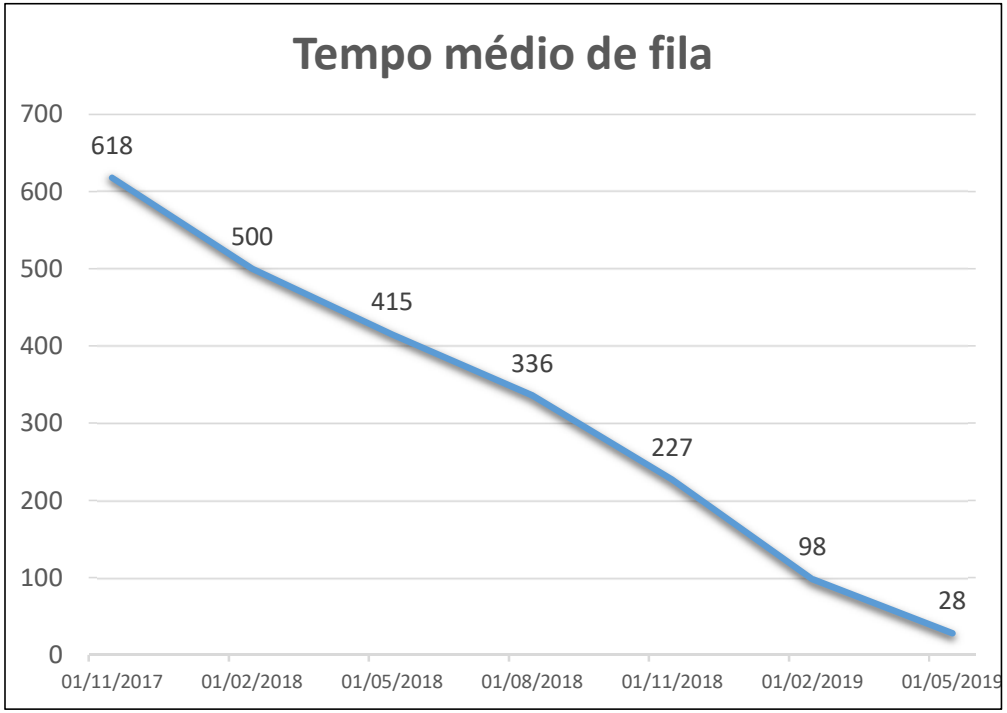


ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Resultados COINC

Tempo de fila





ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Mas e a fila do site?!

REGISTRO :

INOVADORES

Exportar para Excel | Voltar | Pesquisar

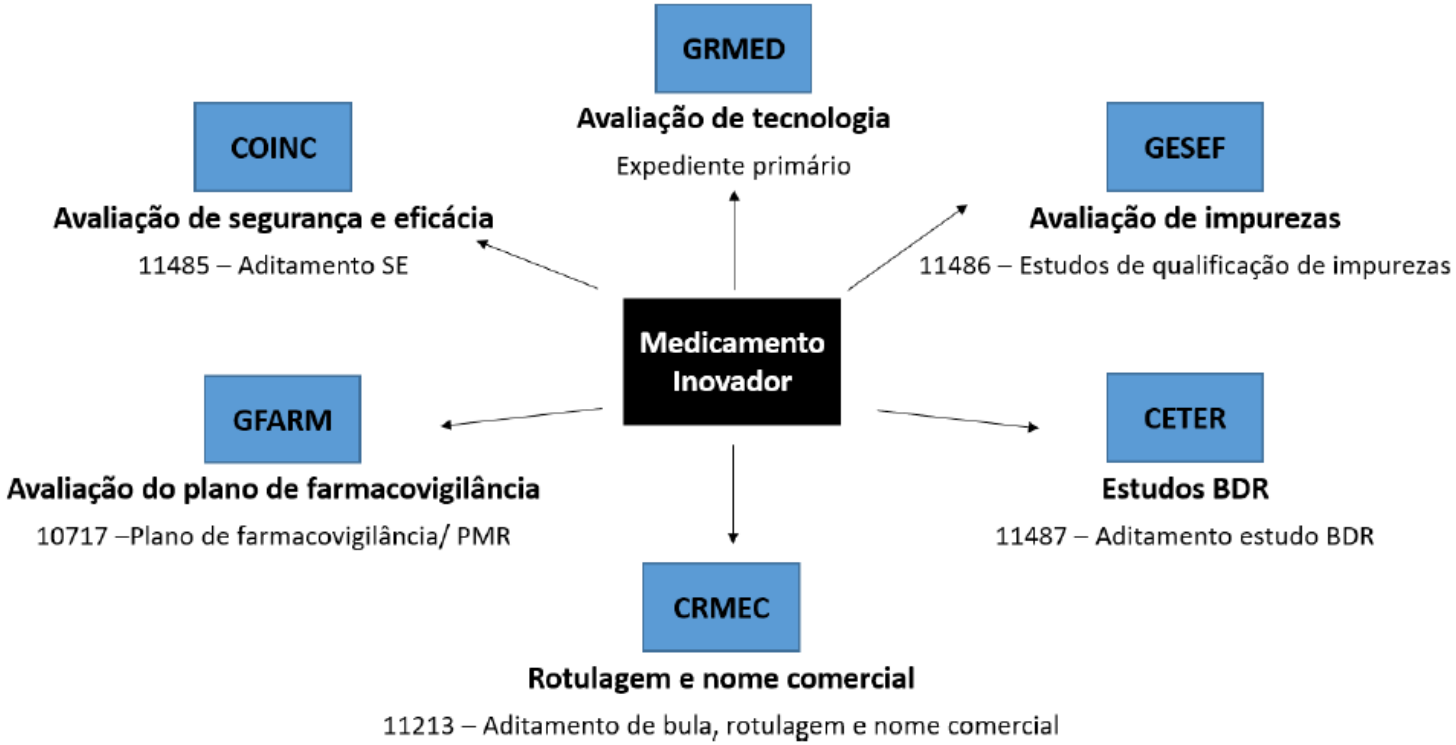
Filtrar Expediente: OK Limpar

Ordem numérica	Data de entrada	Expediente	Código de Assunto	Descrição do Assunto
1	22/12/2016	2657617162	1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
2	28/12/2017	2327218170	1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
3	08/06/2018	0466288181	1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
4	25/06/2018	0516115181	1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
5	06/09/2018	0880568187	1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
6	11/10/2018	0995007185	1455	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País
7	19/10/2018	1018869180	1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
8	08/11/2018	1073346182	1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
9	23/11/2018	1112664187	1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
10	27/11/2018	1121384181	1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
11	21/12/2018	1205048182	1455	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País
12	28/12/2018	0000741192	1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
13	28/12/2018	0001639190	1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
14	31/12/2018	0002202191	1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
15	04/02/2019	0108937194	1455	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País
16	08/04/2019	0322440192	10775	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já registrado
17	11/04/2019	0329934191	1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
18	12/04/2019	0335681197	11116	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração
19	16/04/2019	0346347199	1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País
20	29/04/2019	0383751193	11116	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração

Registros encontrados: **20**

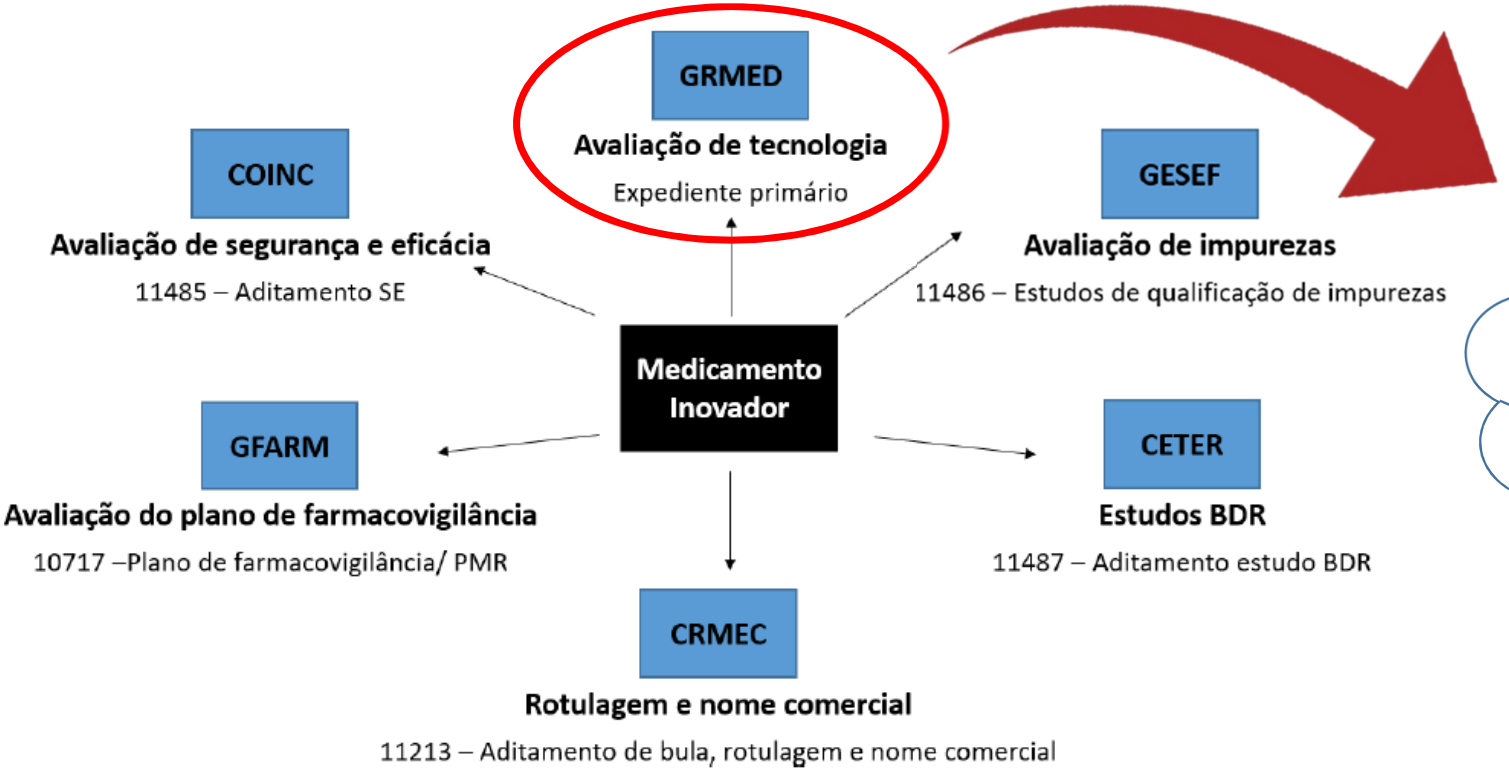
ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Mas e a fila do site?!



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Mas e a fila do site?!

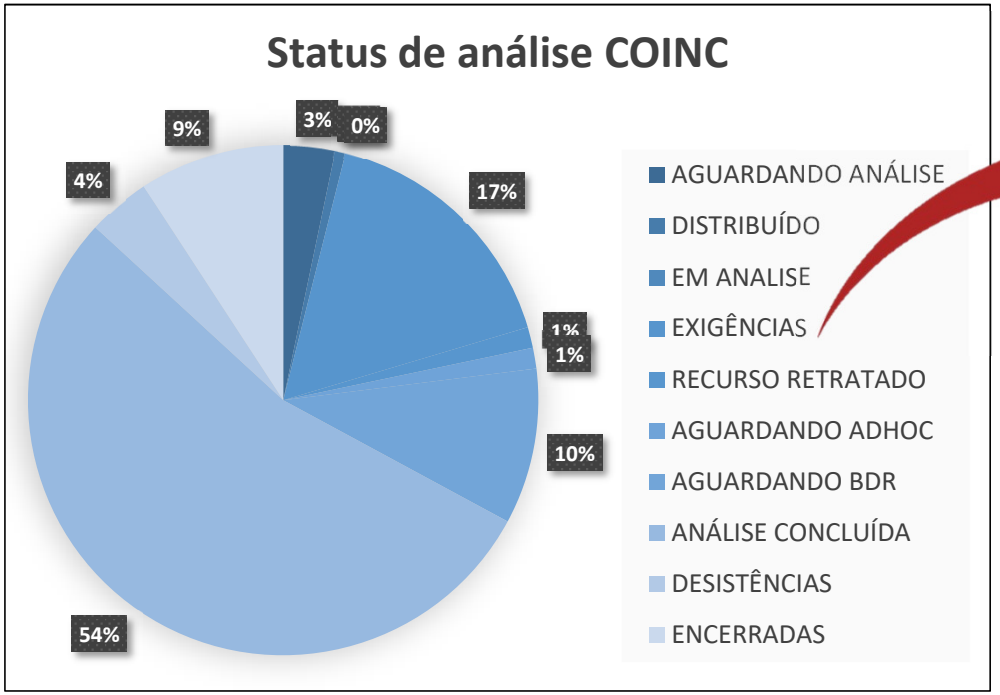


A fila do site é baseada no status do expediente primário. Logo, o site reflete a fila de análise da GRMED.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Resultados COINC

Status de análise



EXIGÊNCIAS

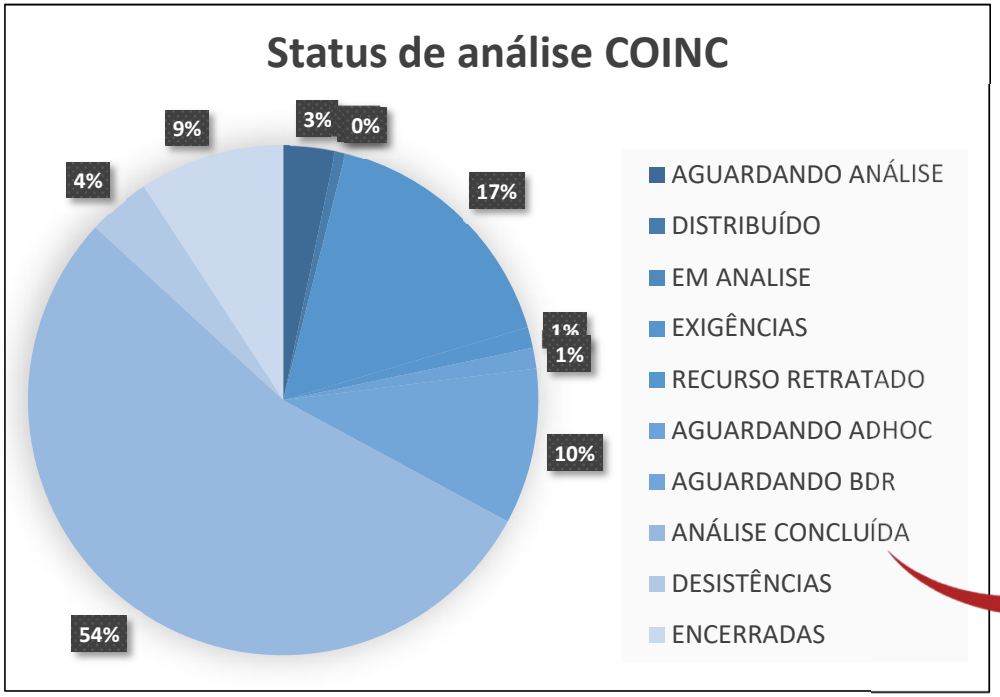
25 petições em diferentes estágios de exigência:

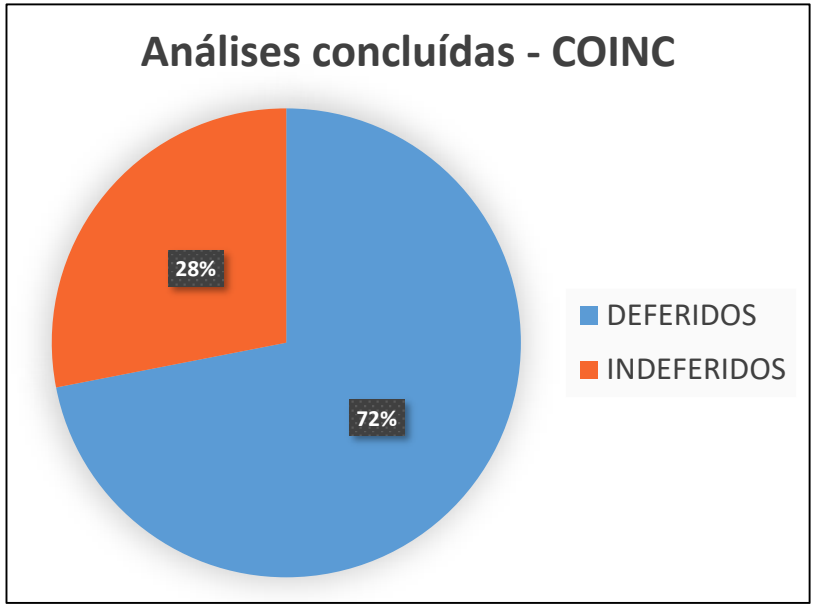
- 12 em exigência
- 9 aguardando análise CE
  - 3 análise até 31/07
  - 6 análise até 31/10
- 4 em análise CE

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Resultados COINC

Análises concluídas



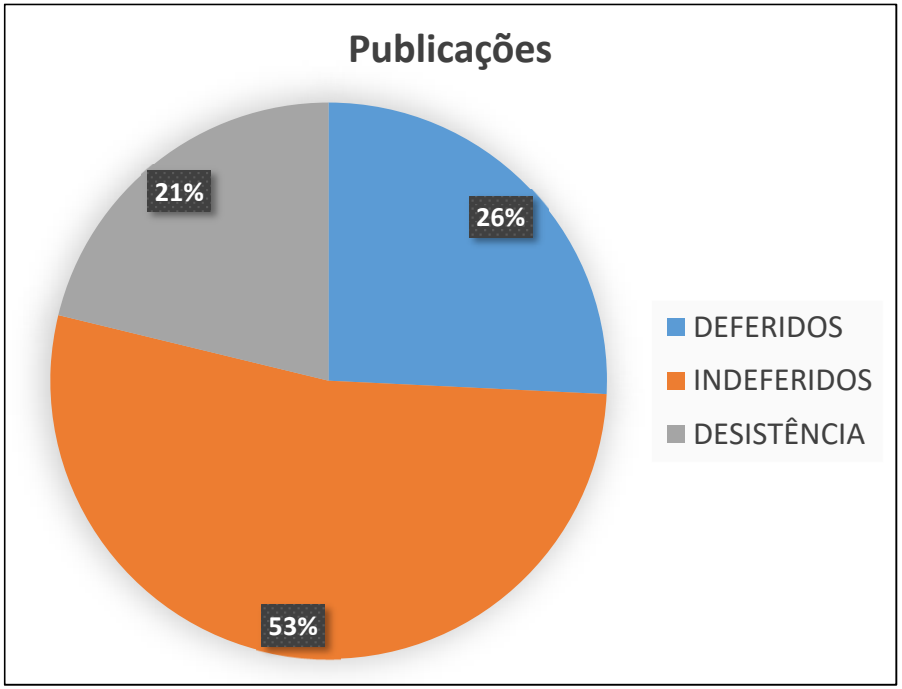


ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Resultados COINC

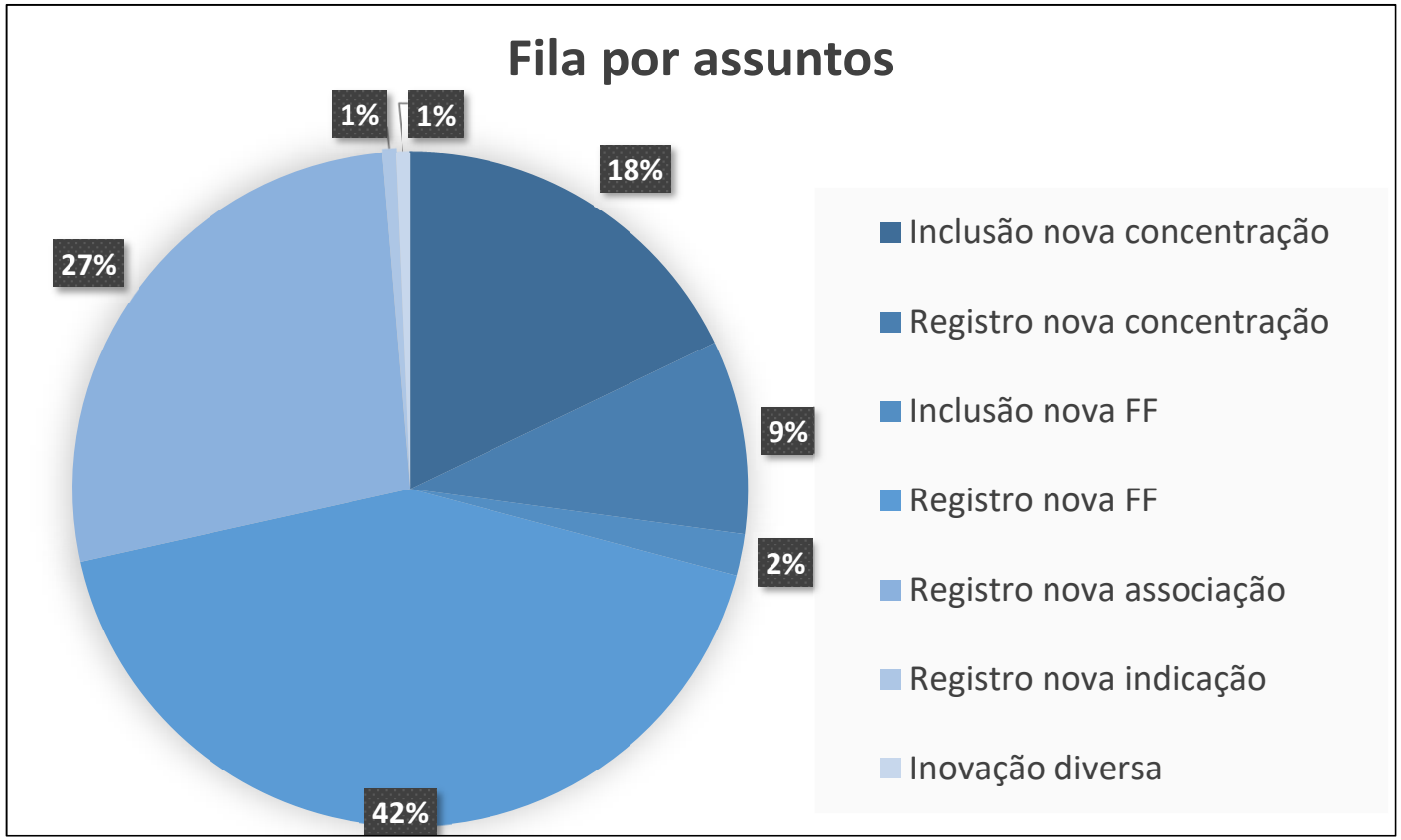
Petições publicadas

- 66 petições publicadas
  - 35 indeferimentos
    - 21 indeferimentos COINC
    - 8 análises encerradas (indeferidos pela GRMED)
    - 6 deferidos pela COINC (indeferidos pela GRMED)
  - 17 deferimentos
  - 14 desistências



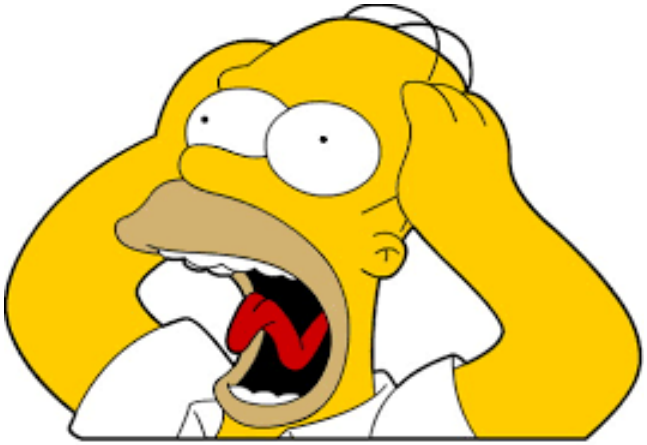
ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Resultados COINC



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

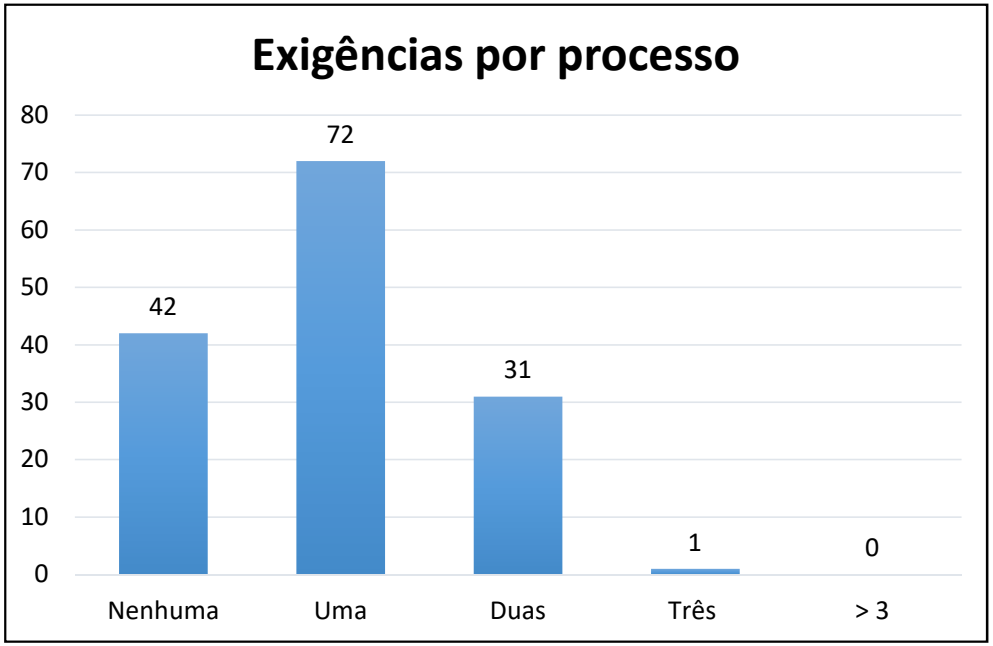
EXIGÊNCIAS



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Exigências emitidas COINC

Análise quantitativa



153 exigências emitidas

- 146 em processos de inovadores

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Exigências emitidas COINC

Análise qualitativa

Classificados em:

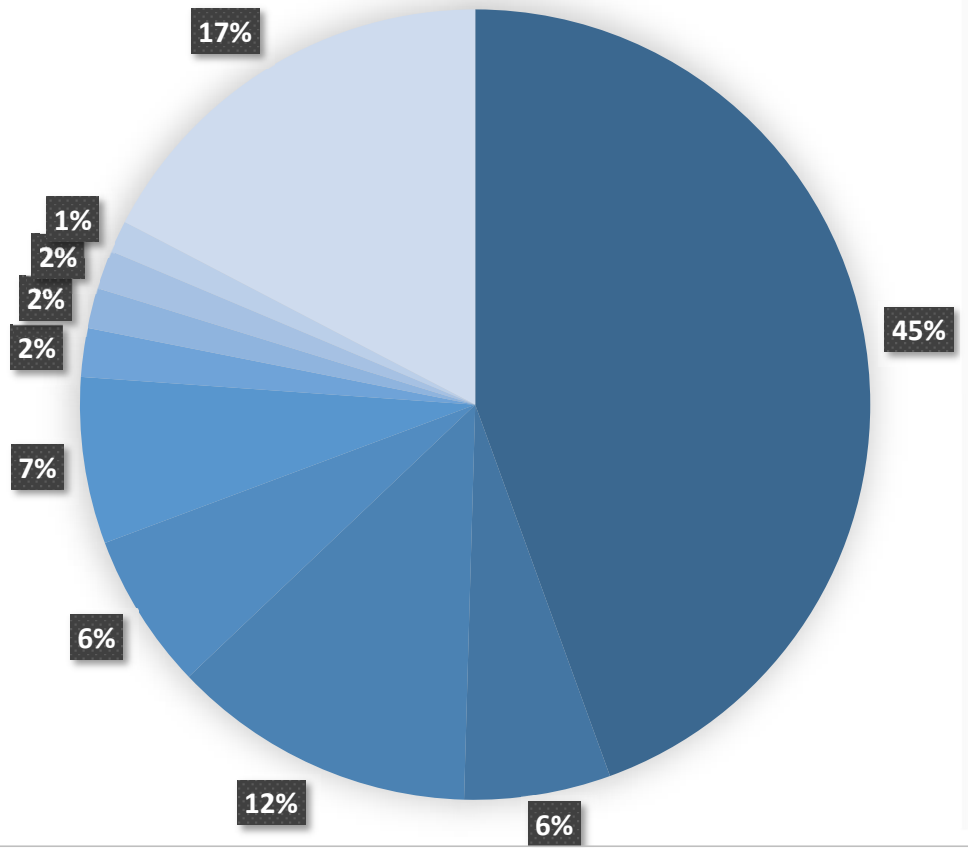
- ✓Correção de informação do texto de bula
- ✓Correção gramatical/ortográfica de texto de bula
- ✓Esclarecimento de informação apresentada no processo
- ✓Dúvidas de condução do estudo
- ✓Solicitação de documentos ou informações adicionais
- ✓Solicitação de dados pós-comercialização (para produtos já registrados fora)
- ✓Atualização da situação regulatória internacional
- ✓Solicitação de aditamento CETER
- ✓Solicitação de aditamento GFARM
- ✓Item informativo

130 exigências avaliadas

1.453 itens de exigência

Exigências emitidas COINC

Análise qualitativa



- Correção de informação do texto de bula
- Correção gramatical/ortografia de texto de bula
- Esclarecimento de informação apresentada
- Dúvidas de condução de estudo
- Solicitação de informação adicional/novos dados
- Dados de farmacovigilância/pós-comercialização
- Protocolo aditamento CETER
- Situação regulatória
- Protocolo plano de farmacovigilância/PMR
- Item informativo

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Principais motivos de exigências

Correção de informação de texto de bula

10. Nos resultados de eficácia da bula do profissional de saúde descrever somente os resultados relacionados à indicação da ADF. Incluir informações sobre os principais critérios de inclusão e exclusão do estudo descrito (por exemplo IMC, HbA1c, etc). Não incluir resultados de estudos que utilizaram apenas as monodrogas isoladamente.

2. Para os modelos de bula propostos, corrigir o nome comercial do medicamento, que consta como "[redacted]".

1. Para o texto de bula para o paciente proposto, item "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - Outras reações adversas observadas durante os estudos clínicos de paracetamol em pediatria", corrigir as expressões "hipomagnesemia (baixa de magnégio)" e "hipoalbuminemia (baixa de magnégio)".

11. d) Reescrever todo o modelo de bula para o paciente utilizando linguagem apropriada e de fácil compreensão conforme preconizado pela Resolução - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009.

8. g) RESULTADOS DE EFICÁCIA - Citar as referências bibliográficas conforme preconizado pela Resolução - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009.

2. Alterar via de administração de "USO ORAL" para "USO INALATÓRIO POR VIA ORAL"

3. Alterar a restrição de uso de "USO ADULTO E INFANTIL" para "USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS"

Principais motivos de exigências

Correção de informação de texto de bula

5. a) INDICAÇÕES - A indicação no texto de bula de um medicamento deve refletir exatamente o que foi estudado para este medicamento. Considerando que no estudo principal conduzido para este pleito (estudo nº [redacted]) foram incluídas apenas pacientes com evidência de infecção por [redacted] (e sem infecção por [redacted] na triagem, e que as pacientes com resultado negativo no teste micológico para [redacted] na visita 2 foram excluídas, solicitamos que a indicação pleiteada para a nova forma farmacêutica seja reformulada. O texto para a indicação da nova forma deve especificar que o medicamento se destina ao tratamento da [redacted] em pacientes sem infecção por [redacted]

9. Incluir nos textos de bula a informação de que [redacted] não deve ser utilizado em pacientes em diálise e que a experiência terapêutica do uso de [redacted] em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave é limitada.

7. Para o modelo de bula para o profissional de saúde proposto, item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Pacientes com insuficiência hepática", incluir a informação de que o medicamento é contra-indicado para portadores de doença hepática.

6. Bula ao paciente: no item 9, conforme RDC 47/2009, substituir o telefone 0800 [redacted] pelo 0800 722 6001: "Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações." Informamos que o telefone indicado na RDC 47/2009 não deve ser substituído pelo SAC da empresa, pois corresponde ao Disque-Intoxicação, no qual o usuário é atendido por uma das unidades da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica.

7. Incluir a categoria de risco na gravidez (Categoria C) e a respectiva frase de alerta no item "5. Advertências e Precauções" da bula ao profissional de saúde.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Principais motivos de exigências

Correção de gramatical/ortográfica de texto de bula

25. Revisar os textos de bula do profissional de saúde e do paciente observando a ortografia, coerência, concordância e numeração dos itens.

4. Bula ao paciente: no item 6, corrigir a frase: "Sempre utilize esta medicação exatamente COMA o médico ou farmacêutico orientou." Nesse mesmo item, corrigir as seguintes palavras: "inala9ao", "mica", "medica9ao", "direc;ao".

3. No item 8 da bula para o paciente: no subitem Reação incomum, corrigir o termo "infecções fônicas" para "infecções fúngicas".

16. Para o texto de bula para o profissional de saúde, item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Precauções especiais, Precauções de uso, Ligado ao [redacted]", corrigir a expressão: "Características éticas" para "Características étnicas".

9. Revisar a redação das bulas no que concerne à gramática, especialmente em relação à coerência e pontuação das frases, pois foram observadas construções frasais mal redigidas em particular no item "8. Posologia e Modo de usar".

Principais motivos de exigências

Correção de gramatical/ortográfica de texto de bula

[redacted] por deve ser utilizado apenas por inalação.
Os pacientes devem ser informados de que [redacted] deve ser usado diariamente para obtenção do benefício máximo, mesmo quando assintomáticos.
Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem de [redacted] se mantem adequada e só deve ser alterada por indicação do médico. A dose deve ser ajustada a dose mínima que permita um controle eficaz dos sintomas e mantido.
Quando o controle dos sintomas e mantido com a dosagem mais baixa da associação, duas vezes por dia, o próximo passo poderá incluir um teste de monoterapia com corticosteroide inalado. Como alternativa, pacientes que necessitam de um beta-2-agonistas de longa ação podem ser tratados com [redacted] uma administração diária se, na opinião do médico, isso for adequado a manuten9ao controle da doen9a. No caso de dosagem uma vez por dia, quando o paciente tem uma história de sintomas noturnos a dose deve ser administrada à noite e quando o paciente tem uma história de sintomas principalmente diurnos, a dose deve ser administrada manhã.

Principais motivos de exigências

Esclarecimento de informação apresentada

1. Solicitamos que seja apresentado um racional clínico para o registro da nova forma farmacêutica pleiteada.

2. Na Visão geral clínica foi declarado que "Uma redução estatisticamente e clinicamente significativamente maior na contagem total de lesões inflamatórias a partir do período basal até à Semana 16 foi demonstrada com o tratamento com as cápsulas de [redacted] 40 mg em comparação com o tratamento com placebo [...]". Solicitamos que seja esclarecida qual foi a referência utilizada pela empresa para afirmar que o resultado obtido foi clinicamente significativo.

1. Tendo em vista que a posologia de [redacted] o medicamento referência, é de uma dose de 1mg a 3mg (10 a 40 mcg/kg de peso), ou seja, baseada no peso individual até o máximo de 3mg, esclarecer se a posologia do produto [redacted] é de dose única (3mg). Caso o produto não seja para administração em dose única, por se tratar de um sistema fechado, explicar como seria o manejo no contexto da necessidade de uma dose inferior à de 3mg, visto que a posologia deve ser baseada no peso do paciente.

1. A empresa deverá justificar tecnicamente a solicitação de registro das apresentações com 28, 90 e 100 comprimidos, uma vez que de acordo com a posologia e indicações do produto de referência para a concentração de 750 mg, o período de tratamento é de 5 dias.

2. No arquivo 3.7 (Investigadores nacionais) do expediente [redacted] (Aditamento: Material para consulta Ad Hoc), foi informado que não houve a participação de investigadores nacionais na pesquisa clínica deste produto. No entanto, o relatório clínico do estudo [redacted] ([redacted] informa que o Brasil estava incluído entre os 155 centros do estudo. Esclarecer.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Principais motivos de exigências

Dúvidas de condução do estudo

6. Justificar a escolha do desfecho primário do estudo pivotal [redacted]

2. Apresentar análise estatística (com o p valor) do efeito dos tratamentos sobre os valores absolutos de colesterol LDL, HDL, não-HDL e triglicerídeos nas semanas 4, 8 e 12 da fase de eficácia.

11. Um dos critérios de inclusão do estudo [redacted] foi "participantes que concordem em manter uma dieta de níveis baixos de colesterol durante todo o estudo". Explicar como foi feita a orientação e verificação do cumprimento da dieta dos pacientes.

12. Justificar a não realização de período de uniformização somente com padronização de dieta e exercícios físicos no estudo [redacted]

4. Justificar de que forma o simples cegamento no estudo não impactou na avaliação do desfecho primário.

5. Apresentar os valores do ESN basal dos pacientes em cada braço de tratamento.

6. Apresentar a relação dos tratamentos para rinite utilizados pelos participantes previamente à entrada no estudo, considerando que não foram recrutados participantes virgens de tratamento.

7. Apresentar o número de pacientes com asma concomitante em cada braço de estudo e os tratamentos utilizados por esses pacientes para a manutenção da asma.

Principais motivos de exigências

Solicitação de documentos ou informações adicionais

1. Apresentar os relatórios dos estudos clínicos de fase III que utilizaram os comprimidos dispersíveis de [redacted]2 mg na indicação e população pleiteados para a nova concentração de 2 mg.

1. Apresentar as opções de tratamentos atualmente disponíveis no Brasil para manutenção de pacientes com carcinoma de [redacted], justificando o uso de placebo, pois no documento Visão Geral Clínica foram apresentadas informações referentes aos tratamentos disponíveis na Europa, incluindo um medicamento que teve seu registro cancelado no Brasil [redacted]em 2015. Apresentar também as opções de tratamento para pacientes com câncer de [redacted] disponíveis no Brasil.

8. Apresentar os artigos utilizados nas referências bibliográficas do item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA da bula do profissional de saúde.

1. Segundo justificativa da empresa, a solicitação de registro do medicamento [redacted] é baseada no disposto no Capítulo 2, Situação 1 do Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa ou seja, a ADF possui os mesmos princípios ativos, nas mesmas concentrações e posologia que um regime de tratamento com uso concomitante das monodrogas que possuem seu perfil de segurança e eficácia estabelecido por meio de evidência científica disponível na literatura. No entanto, o estudo apresentado ([redacted] 2006) foi um estudo que avaliou a efetividade do tratamento no oeste do continente africano. Apresentar elementos que comprovem a validade externa desse estudo que seja aplicável à população brasileira.

4. Apresentar dados sobre a prevalência das infecções [redacted]no Brasil contendo informações dos agentes etiológicos predominantes nessas infecções.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Principais motivos de exigências

Solicitação de aditamento CETER

Deve ser protocolado o código de assunto 11487 quando:

- ✓ Ponte entre o lote clínico/biolote e os lotes comerciais;
- ✓ Estudos clínicos fase 2 e 3 substituídos por BDR;
- ✓ Estudos de interação farmacocinética que não avaliados no DDCM (ADF)
- ✓ Alegações específicas.

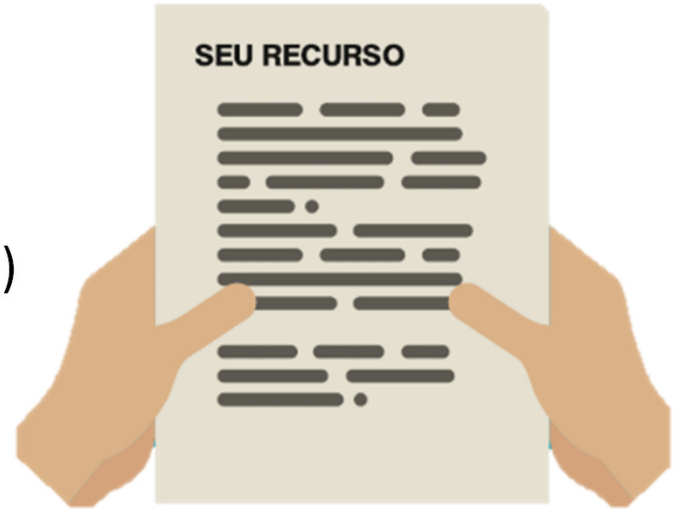
INDEFERIMENTOS

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Indeferimentos

Recursos apresentados

- 35 indeferimentos publicados
  - 23 não apresentaram
  - 2 ainda estão no prazo para apresentar recurso
  - 12 protocolaram recursos
    - 2 em análise de retratação
    - 3 recursos retratados
    - 4 não retratados (aguardando análise 2ª instância)
    - 1 negado provimento
    - 1 desistência
    - 1 recurso extinto

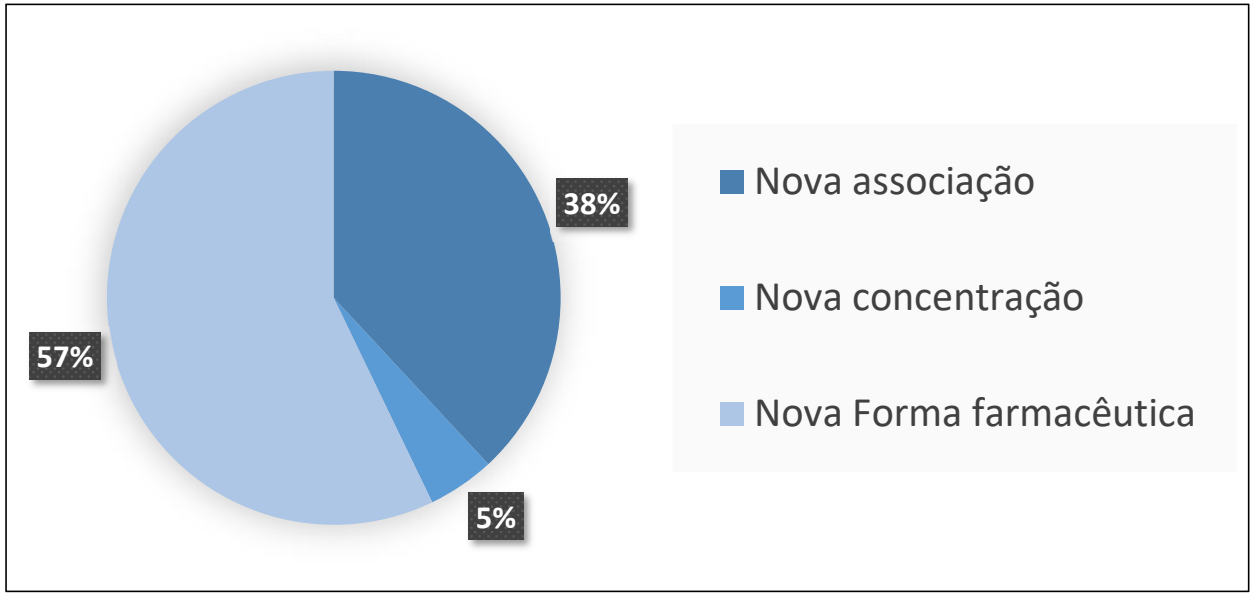


ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Indeferimentos

Indeferimentos por categorias regulatórias

- 35 indeferimentos publicados
  - 21 foram motivados pela COINC



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Principais motivos de indeferimentos

Motivos de indeferimento de segurança e eficácia por categoria regulatória		
Nova associação (8 indeferimentos)	**Nova Forma Farmacêutica (12 indeferimentos)**	**Nova concentração (1 indeferimento)**
Reprovação de estudo de BDR por não apresentação de dados que comprometeram a confiabilidade dos resultados	Não cumprimento de exigência técnica	Reprovação de estudo BDR (intervalo de confiança fora dos limites de aceitabilidade)
Deficiências na condução de estudo clínico (comparador inadequado, margem de não inferioridade inadequada, desfecho primário sem significância estatística, submissão baseada em análises exploratórias, inclusão de pacientes em uso de medicamentos proibidos, cálculo de tamanho amostral)	Falta de racionalidade clínica (aumento do risco sanitário comparado à forma farmacêutica já registrada, produto idêntico ao já registrado pela empresa)	
Falta de racionalidade clínica da associação	Reprovação de estudo BDR (intervalo de confiança fora dos limites de aceitabilidade)	
Dados de literatura insuficientes para embasar o uso consagrado (situação 1)	Não apresentação de dados clínicos	
Novos sais com desenvolvimento clínico inadequado	Apresentação somente de dados de literatura	
Falta de racionalidade clínica para registro de associações em kits		

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PERSPECTIVAS

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

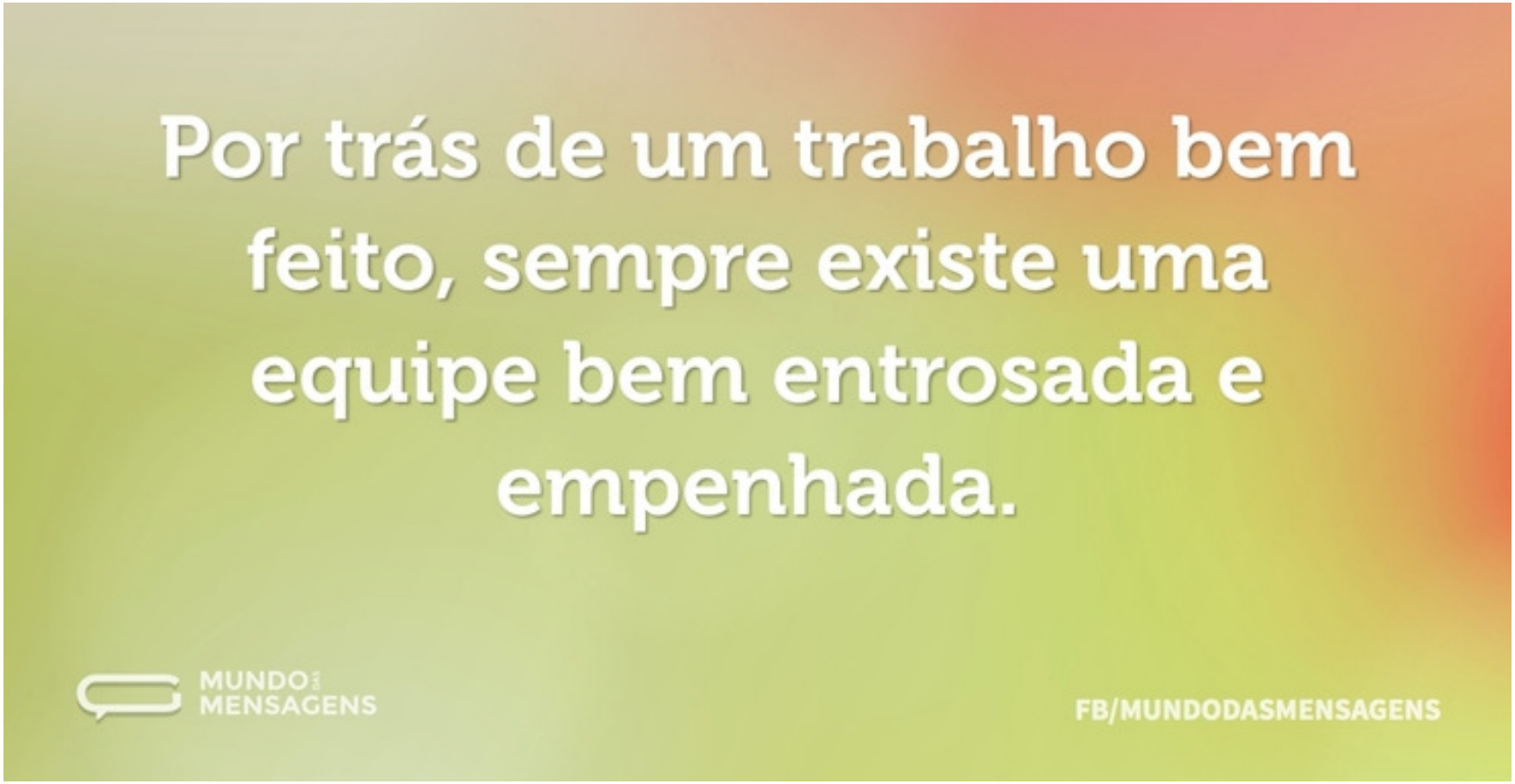
Projetos

- ✓Revisão da RDC 200/2017;
- ✓Elaboração de guias orientativos para submissões;
- ✓Modelo de trabalho centrado na discussão do desenvolvimento de novos produtos;
- ✓Manter o tempo de fila em até 90 dias

Novo modelo de trabalho

- ✓ Ampliar a discussão durante o desenvolvimento
- ✓ Um olhar do registro nas avaliações de DDCM
- ✓ Ampliar as reuniões de pré-submissão
- ✓ Protocolos de segurança e eficácia (11305)

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Sítio eletrônico
http://www.anvisa.gov.br

Central de Atendimento
0800 642 9782.
Ligação gratuita de qualquer estado do Brasil.
O horário de funcionamento é das 7h30 às 19h30, de segunda a sexta-feira, exceto feriados.

Fale Conosco
http://www.anvisa.gov.br/institucional/faleconosco/FaleConosco.asp

Correio Eletrônico
inovacao.incremental@anvisa.gov.br

Atendimento Eletrônico
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/ouvidoria
Twitter: @anvisa_oficial

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária