



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

CONFIANÇA REGULATÓRIA: DETALHAMENTO DAS PRINCIPAIS NORMAS
REGULATÓRIAS DA ANVISA

WILLYAM GUTEMBERG DA SILVA NOGUEIRA
170047415

Brasília - DF
2023

WILLYAM GUTEMBERG DA SILVA NOGUEIRA

CONFIANÇA REGULATÓRIA: DETALHAMENTO DAS PRINCIPAIS NORMAS
REGULATÓRIAS DA ANVISA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau de bacharel em
Farmácia pela Universidade de Brasília.

Orientadora: Professora Dra. Rosângela Maria Gomes

Coorientador: Professor Dr. Rodrigo Fonseca Lima

Brasília - DF

2023

WILLYAM GUTEMBERG DA SILVA NOGUEIRA

Apresentação em 14 de fevereiro de 2023

Banca Examinadora:

Presidente/orientadora: Profa. Dra. Rosângela Maria Gomes – Universidade de Brasília

Coorientação: Prof. Dr. Rodrigo Fonseca Lima - Universidade de Brasília

Membro: Mestre Dalila Fernandes Gomes – Ministério da Saúde

SUMÁRIO

CONFIANÇA REGULATÓRIA: DETALHAMENTO DAS PRINCIPAIS NORMAS REGULATÓRIAS DA ANVISA

Resumo.....	5
Introdução.....	6
Objetivos.....	10
Metodologia.....	11
Resultados e Discussão.....	13
Detalhamento das principais normas regulatórias – Anvisa.....	27
Considerações finais.....	40
Limitações.....	41
Referências.....	42

RESUMO

No Brasil, a Anvisa vem realizando uma série de ações para que seja alcançada a implementação do mecanismo de confiança regulatória (*reliance*) de maneira plena, sendo elas: **Resolução de Diretoria Colegiada nº 741/22** publicada pela Primeira Diretoria da Anvisa e fornecendo para as demais Diretorias as prerrogativas a serem seguidas para elaboração de suas normativas específicas, desta forma, servindo como uma norma “guarda-chuva”; **Resolução de Diretoria Colegiada nº 750/22** que trata-se de uma norma temporária publicada pela Segunda Diretoria da Agência que possui o intuito de fornecer uma resolução célere a problemáticas dos prazos das filas de análise praticados por esta, de acordo com o Relatório de Gestão Anual de 2020; e **Consulta Pública nº 1108/22** que trata-se de um processo de levantamento das percepções do setor regulado e da população sobre o texto da norma de implementação do mecanismo de confiança regulatória que virá a ser perene. Tais normas vigentes, e que virá a ser vigente, possuem potencial para promoção da confiança regulatória entre a Anvisa e Agências Reguladoras Estrangeiras, além de otimizar os recursos atuais da Agência.

Devido a importância do tema, este estudo realizou o detalhamento das principais medidas Anvisa que possuem a finalidade de realizar a implementação do mecanismo de confiança regulatória no Brasil.

PALAVRAS-CHAVES: Convergência Regulatória; *Reliance*; Confiança Regulatória; Agência Reguladora Estrangeira Equivalente; Regulatory Convergence; Equivalent Foreign Regulatory Agency; e/ou ICH Guide.

INTRODUÇÃO

A Vigilância Sanitária, de acordo com a Secretaria da Saúde, é a parcela do poder do Estado destinada à proteção e promoção da saúde, sendo definida pelo conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviço de interesses da saúde (GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA, [2000 - 2020]). Com o intuito de criar um sistema com ações padronizadas e harmonizadas em todo o território nacional, foi criada, por meio da Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999 (CASA CIVIL, 1999), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que possui como missão “proteger a saúde da população e promover qualidade de vida por meio do controle dos riscos sanitários decorrentes de produtos, serviços, meio ambiente e processos de trabalho” (ÓRGÃO COORDENADOR DO SISTEMA ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, [entre 2000 e 2022]).

No período da pandemia de Sars-Cov-2, foi destacado o papel crucial de atuação da Anvisa para que o Sistema Único de Saúde (SUS) possa ser executado de maneira plena, uma vez que a Agência tem atuado de forma eficiente, visando tornar-se referência mundial. Vale ressaltar que a Agência também trabalha na harmonização de suas normas com as principais prerrogativas trazidas pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* que trata-se de uma iniciativa internacional que reúne autoridades regulatórias para realização de discussões dos aspectos científicos e técnicos do desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos, tendo como seu principal intuito, harmonizar as práticas regulatórias praticadas em todos os países para que as Agências Reguladoras trabalhem em sinergia uma com a outra (MENDES et al., 2022) e, para que haja essa harmonização com as prerrogativas trazidas pelo ICH, a Anvisa vem trabalhando na implementação de uma série de Guias na Agência, sendo esta uma ação conhecida como convergência regulatória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A convergência regulatória – movimento de alinhamento técnico para possibilitar a aplicação de requisitos regulatórios locais que levem em consideração princípios e padrões reconhecidos internacionalmente para promover um único objetivo sanitário – surgiu para oferecer auxílio na resolução dos desafios e necessidades de regular práticas internacionais, levando em conta, simultaneamente, as realidades distintas de cada país (INICIATIVAS..., 2016, p. 281-87).

A Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos, durante a década de 1980, e, posteriormente, o Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), defendeu a ideia de padrões técnicos e científicos comuns para a autorização de produtos farmacêuticos (LINDSTRÖM-GOMMERS, 2019, 105 (4):926–931; WIKTOROWICZ, 2018, 14 (1):86; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). A harmonização tornou-se uma prática comum entre os formuladores de políticas regulatórias. No entanto, a implementação de regulamentações harmonizadas em nível de país provou ser uma tarefa longa e desafiadora. Nesta linha, o conceito de confiança regulatória surgiu como uma nova estratégia colaborativa entre as autoridades reguladoras. Confiança regulatória é um conceito amplo que implica que uma autoridade nacional usa o trabalho feito ou as decisões tomadas por outra autoridade confiável – geralmente um órgão regulador de outra jurisdição – como uma entrada para seus procedimentos regulatórios (ROTH, 2018, 14 :102; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A convergência regulatória vem ganhando popularidade, pois é considerada uma estratégia para otimizar recursos, evitando a duplicação e melhorando a alocação de recursos onde estes são limitados. Em um mundo globalizado, as autoridades reguladoras precisam atuar além das fronteiras para buscar sinergia e cooperação no exercício da fiscalização dos produtos consumidos localmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Atualmente, para que ocorra a convergência regulatória de maneira plena, a Anvisa depara-se com a necessidade de implementação da confiança regulatória, definido pela Agência como um conjunto de normas publicadas com o objetivo de implementar ações no país que facilitem o compartilhamento de informações entre Agências Reguladoras de diferentes países. Desta forma, se promove um processo de confiança e cooperação entre as Agências Reguladoras do mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Neste contexto, podemos definir que a confiança regulatória torna-se um importante mecanismo para que seja alcançada a convergência regulatória entre as Agências Reguladoras de diferentes países em sua plenitude, que visa permitir a realização do deferimento de uma petição de registro de um produto por uma Agência Reguladora baseada na análise de uma Agência Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) através da confiança regulatória (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, RDC Nº 741, 2022). O tema em questão conta com incentivo global de longa data, sendo a Organização Mundial da Saúde (OMS) um de seus principais incentivadores.

Vale ressaltar que a regulação sanitária trata-se de atividade complexa que envolve a análise de diversos fatores para aferir a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos e produtos para saúde, deste modo, exigindo-se que haja a capacitação dos recursos humanos para o desempenho pleno de tal atividade que, portanto, demanda tempo considerável para sua realização. Além disto, segundo o Relatório de Gestão Anual da Anvisa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RELATÓRIO..., 2020), a Agência também enfrenta um severo problema de defasagem de servidores que originou-se no seu método de criação, com o preenchimento de alguns cargos com servidores do Ministério da Saúde.

Contudo, conforme estes se ausentaram de suas funções, suas ocupações não puderam ser preenchidas por novos servidores e tal fator, associado a não realização de novo concurso para

ingresso de novos servidores, gerou a defasagem do corpo de servidores ativos na Agência, impactando diretamente nos prazos de análise das filas praticados por esta. Considerando que filas de análise são compostas por todos os expedientes de peticionamentos que ainda não entraram em análise e que a realização de processos de registro e pós-registro na Agência, exceto casos específicos, exige que as empresas realizem peticionamentos, a questão tende a sofrer uma piora gradativa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RELATÓRIO..., 2020).

Considerando tais fatores, a Anvisa passou a realizar o processo de implementação da convergência regulatória no Brasil sob a justificativa que se tratam de práticas que irão otimizar e fornecer maior celeridade aos processos praticados pela Agência e, desta forma, se trataria de medida paliativa para o atual problema de quadro de servidores, proposição esta suportada pela fala do Diretor-Presidente da Agência, constante no proferimento de seu voto durante a 14ª Reunião Ordinária Pública de Diretoria Colegiada que deliberou sobre Resolução de Diretoria Colegiada Temporária de Filas.

Embora na ciência regulatória algum tipo de convergência e harmonização regulatória seja frequentemente necessária para alcançar a confiança regulatória, na realidade, a confiança regulatória tem sido mais amplamente considerada uma estratégia que as autoridades reguladoras nacionais em todo o mundo adotam para economizar recursos e aumentar a eficiência. Apesar dos benefícios, não é tarefa fácil praticar em regiões com diversidade e diferenças acentuadas nas competências e no nível de maturidade das Agências Reguladoras nacionais (OMS Technical Report Series, No. 1033, 2022).

Neste sentido, este trabalho visa detalhar as principais medidas adotadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para implementação do mecanismo de confiança regulatória, que compõe o conjunto de ações que visa promover a convergência regulatória no âmbito nacional.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Realizar o detalhamento das principais medidas adotadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para implementação do mecanismo de confiança regulatória (*reliance*) em âmbito nacional.

Objetivos específicos

Descrever a natureza do mecanismo de confiança regulatória considerando as diretrizes da OMS e do ICH.

Apresentar sugestões de alteração nas medidas regulatórias praticadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para implementação do confiança regulatória.

METODOLOGIA

Para subsidiar o embasamento técnico utilizado para discorrer este trabalho, foi realizada uma revisão com base nos documentos oficiais sobre convergência regulatória. A revisão contou com informações de documentos oficiais expedidos pelas principais Agências Reguladoras do mundo, tais como Anvisa, FDA e EMA, que estão realizando ou já realizaram a implementação da confiança regulatória (*reliance*). Buscou-se também por documentos guias expedidos pela OMS e o ICH que possuem o intuito de fornecer a diretriz central a qual estas Agência Reguladoras deverão atentar-se para elaboração de suas próprias normativas para que, desta maneira, seja atingida a convergência regulatória desejada.

Para levantamento das informações referentes às Agências Reguladoras de cada país, foram visitados seus acervos normativos. Para a busca, foram utilizados os termos: “*Reliance*”; “Convergência Regulatória”; “Confiança regulatória”; “Agência Reguladora Estrangeira Equivalente”; e/ou “Guia ICH”. Para cada Agência Reguladora utilizou-se os termos em inglês e na língua nativa do país.

Para levantamento das informações referentes à OMS, foram consultadas as principais publicação da organização que, ao longo dos anos, abordaram a temática e serviram de guia e incentivo para que as Agências Reguladoras seguissem.

Os critérios de inclusão dos estudos foram:

- a) Documentos que tratavam do tema em sua plenitude; e
- b) Documentos relacionados ao trabalho das Agências Reguladoras e/ou OMS.

Os critérios de exclusão consistiram em:

- a) Documentos que apenas citavam os termos procurados ao longo do texto e
- b) Documentos relacionados apenas com o setor privado.

A busca pelos estudos foi realizada em outubro de 2022. Os estudos, documentos normativos e guias encontrados foram incluídos no estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos trinta documentos que tratavam do tema confiança regulatória (*reliance*). Destes três tratavam de Resoluções de Diretoria Colegiada da Anvisa, sendo que uma encontra-se na fase de consulta pública. Um voto proferido pelos Diretores da Anvisa durante a realização de reunião de Diretoria Colegiada; Treze arquivos oficiais publicados por Agências Reguladoras; Um arquivo oficial publicado pelo MIT; Cinco arquivos oficiais publicados pela OMS; Três estudos publicados no pubmed; Dois arquivos publicados pela Organização Pan-Americana da Saúde; e duas leis expedidas pelo Governo Federal Brasileiro para fins gestacionais.

QUADRO I: DOCUMENTOS INTERNACIONAIS INCLUÍDOS NO ESTUDO

Origem	Referência	Assunto
WHO	WHO Drug Information 2016. 1. Vol. 30. ed. World Health Organization, 2016. Disponível em [Link]	Desenvolvimento de mecanismo de confiança regulatória (<i>reliance</i>)
MIT	MENDES, Gustavo. O que é o ICH e por que o Brasil se beneficia sendo parte dele?: Origem do ICH. MIT TECHNOLOGY REVIEW (Estados Unidos da América) (ed.). MIT Technology Review, 3 jun. 2022. Disponível em [Link]	Explicação do ICH e os benefícios do Brasil fazer parte dele
Pubmed	Lindström-Gommers L, Mullin T. Conferência Internacional sobre Harmonização: Reformas Recentes como Motriz da Harmonização Regulatória Global e Inovação em Produtos	Reformas Recentes como Motriz da Harmonização Regulatória Global e Inovação em Produtos Médicos

	<p>Médicos. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019; 105 (4):926–931. Disponível em [Link]</p>	
Pubmed	<p>Wiktorowicz M, Moscou K, Lexchin J. Farmacogovernança transnacional: padrões emergentes no jazz da convergência de políticas farmacêuticas. <i>Saúde global.</i> 2018; 14 (1):86. doi: 10.1186/s12992-018-0402-5. Disponível em [Link]</p>	<p>Padrões emergente no jazz da convergência de políticas farmacêuticas</p>
OPAS	<p>Organização Pan-Americana da Saúde. Washington, DC: OPAS; 2019. Princípios de confiança regulatória: nota conceitual e recomendações. In: Nona Conferência da Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (PANDRH), San Salvador, 24 a 26 de outubro de 2018. Disponível em [Link]</p>	<p>Nota conceitual e recomendações</p>
Pubmed	<p>10 - Roth L, Bempong D, Babigumira JB, Banoo S, Cooke E, Jeffreys D, et al. Expansão do acesso global a medicamentos essenciais: prioridades de investimento para o fortalecimento sustentável dos sistemas regulatórios de produtos médicos. <i>Saúde</i></p>	<p>Prioridades de investimento para o fortalecimento sustentável dos sistemas regulatórios de produtos médicos</p>

	global. 2018; 14 :102. doi: 10.1186/s12992-018-0421-2. Disponível em [Link]	
WHO	WORLD HEALTH ORGANIZATION (Washington DC). Pan American Health Organization. [S. l.], 26 out. 2018. Disponível em [Link] .	Especificações para preparações farmacêuticas
WHO	WHO Publishes new guidance to promote Strong, Efficient and Sustainable Regulatory Systems. [S. l.], 29 abr. 2021. Disponível em [Link]	Novo guia para promover força, eficiência e sustentabilidade dos sistemas regulatórios
WHO	WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. [S. l.], [entre 2010 e 2022]. Disponível em [Link]	Avaliação dos sistemas regulatórios nacionais
WHO	Good Reliance Practices. World Health Organization, 26 out. 2022. Disponível em [Link]	Série de Relatórios Técnicos - OMS
TGA	Guidance document: Authorisation of human medicinal product with new active substance HMV4. [S. l.], 15 set. 2021. Disponível em [Link]	Sistema de implementação do <i>reliance</i> utilizado pela Agência Reguladora Australiana
TGA	GUIDANCE 11: Drug Master Files and Certificates of Suitability of a Monograph of the European Pharmacopoeia for drug substances: Previously ARGPM Appendix 11: Drug Master Files and Certificates of Suitability. [S. l.], 9 ago. 2013. Disponível em [Link]	Detalhamento do uso de “ <i>Drug Master File</i> ” pela confiança regulatório utilizado pela Agência Reguladora Australiana

Swissmedic	GUIDANCE document: Authorisation of human medicinal product with new active substance HMV4. [S. 1.], 15 set. 2021. Disponível em [Link]	Sistema de implementação da confiança regulatória utilizado pela Agência Reguladora Suíça
Health Canada	GUIDANCE Document: Use of Certificates of Suitability as supporting information in Drug Submissions. [S. 1.], 21 ago. 2017. Disponível em [Link]	Sistema de implementação da confiança regulatória utilizado pela Agência Reguladora Canadense

CONFIANÇA REGULATÓRIA NO CENÁRIO INTERNACIONAL

Os documentos internacionais fornecem ao leitor um entendimento sobre o desenvolvimento do mecanismo de confiança regulatória, além da visão e a recomendação de implementação do mecanismo pela Organização Mundial da Saúde, contudo, considerando que o objetivo deste estudo é versar sobre as normas da Anvisa, estes documentos não foram detalhados na discussão.

De acordo com a OMS, a confiança regulatória é o ato pelo qual uma autoridade reguladora em uma jurisdição pode levar em conta o trabalho realizado por outro regulador ou outra instituição confiável ao chegar à sua própria decisão. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018; OMS Technical Report Series, No. 1033, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). A harmonização regulatória pode ser definida como um processo pelo qual as diretrizes técnicas das autoridades participantes em vários países são uniformizadas. E a convergência regulatória é definida como um processo voluntário pelo qual os requisitos regulatórios em diferentes países ou regiões tornam-se mais semelhantes ou 'alinhados' ao longo do tempo. A convergência e a harmonização estão sempre juntas no contexto da OMS e são muitas vezes referidas como 'convergência/harmonização' no contexto da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA

(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018; OMS Technical Report Series, No. 1033, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Impulsionar a confiança regulatória como uma estratégia fundamental para a convergência e harmonização, permite a utilização eficaz de recursos pelas agências reguladoras e, além disto, a colaboração e a coordenação aprimoradas beneficiam a população, garantindo que a melhor ciência, padrões e práticas que conduzam o processo regulatório, resultando em maior segurança, inovação e acesso.

QUADRO II: DOCUMENTOS NACIONAIS INCLUÍDOS NO ESTUDO

Origem	Documento / ano publicação	Assunto
Governo Federal	Lei nº 9.782 de 1999	Lei de criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
ANVISA	WHO – Convergência Regulatória	Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios.
ANVISA	Projetos estratégicos	Definição da nova carteira de projetos estratégicos
ANVISA	Relatório de Gestão Anual	Relatório da Gestão Anvisa de 2020
ANVISA	Voto nº 133/2022	Voto nº 133 de 2022 da Segunda Diretoria Anvisa que foi deliberado durante a reunião de Diretoria Colegiada
ANVISA	Resolução de Diretoria Colegiada nº 204/17	Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos

ANVISA	Resolução de Diretoria Colegiada nº 205/17	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
Governo Federal	Lei nº 13.411/16	Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro
ANVISA	Orientação de Serviço nº 45 de 2018	Análise otimizada de biológicos registrados no FDA e EMA, centralizado
ANVISA	Orientação de Serviço nº 69 e Orientação de Serviço nº 70/19	Análise otimizada de eficácia e segurança de medicamentos novos e inovadores registrados no FDA e EMA
ANVISA	Orientação de Serviço nº 104/21	Análise otimizada de DDCM aprovado por membro fundador ou permanente do ICH, MHRA
ANVISA	Resolução de Diretoria Colegiada nº 741/22	Trata “ <i>sobre os critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente em processo de vigilância sanitária junto à Anvisa, por meio de procedimento otimizado de análise</i> ” publicada pela Primeira Diretoria da Anvisa e fornecendo para as demais

		Diretorias as prerrogativas a serem seguidas para elaboração de suas normativas específicas, desta forma, servindo como uma norma “guarda-chuva”.
ANVISA	Resolução de Diretoria Colegiada nº 750/22	“ <i>Estabelece 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, de produtos biológicos e seus insumos, 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 dezembro de 2016</i> ” que trata-se de uma norma temporária publicada pela Segunda Diretoria da Agência que possui o intuito de fornecer uma resolução célere a problemáticas dos prazos das filas de análise praticados por esta, de acordo com o Relatório de Gestão Anual de 2020 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RELATÓRIO..., 2020)
ANVISA	Consulta Pública nº 1.108/22	“ <i>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</i> ” que trata-se de um processo de levantamento das percepções do setor regulado e da população sobre o texto da norma de implementação do mecanismo de <i>reliance</i> que virá a ser perene.

ANVISA	Perguntas&Respostas da Consulta Pública n° 1.108/2022	Arquivo contendo as respostas da Anvisa às principais perguntas realizadas à Agência durante a vigência do período de contribuições à CP
---------------	--	--

ANÁLISE DAS INICIATIVAS INTERNACIONAIS E ANVISA

O fortalecimento do sistema regulatório é parte integrante dos esforços globais para melhorar o desempenho e a sustentabilidade do sistema de saúde (WHO..., 2021). A Anvisa trabalha no projeto que tem como objetivo garantir a candidatura e o seu reconhecimento como *WHO-Listed Authority* (WLA) - Autoridade Listada pela Organização Mundial da Saúde – OMS, que em inglês tem a sigla WHO, correspondente a World Health Organization. Tal avaliação é realizada por meio de uma ferramenta de *benchmarking* conhecida como *Global Benchmarking Tool* (GBT), criada pela OMS em conjunto com o ICH, que, através da conferência do sistema de qualidade de uma Agência Reguladora, prazos para realização da análise de petições e implementação dos Guias do ICH, classifica as Agência em 4 níveis de maturidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [entre 2010 e 2022]).

As Agências avaliadas como de níveis 3 e 4 de maturidade, por meio do GBT, têm excelência reconhecida internacionalmente e os produtos regulados por essas Agências se beneficiam do acesso a sistemas de compra da OMS e, para que possa haver o reconhecimento mútuo entre Anvisa, Food and Drugs Administration (FDA), Agência Reguladora dos Estados Unidos da América, e European Medicines Agency (EMA), Agência Reguladora dos países que constituem o continente Europeu, é necessário que a Agência Reguladora brasileira atinja o nível mais alto de maturidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, ANVISA DEFINE..., 2020).

MEDIDAS PARA IMPLEMENTAÇÃO DA CONFIANÇA REGULATÓRIA - ANVISA

No Brasil, a Anvisa vem realizando uma série de ações para que seja alcançada a implementação do mecanismo de confiança regulatória (*reliance*) de maneira plena, sendo elas: Resolução de Diretoria Colegiada nº 741/22; Resolução de Diretoria Colegiada nº 750/22; e Consulta Pública nº 1108/22.

Tais normas possuem potencial para promoção da confiança regulatória entre a Anvisa e Agências Reguladoras Estrangeiras, além de otimizar os recursos atuais da Agência. Contudo, vale ressaltar que há a necessidade de que se tenha atenção quanto a tais ações por motivos que serão detalhados ao longo do estudo.

Além disto, vale enfatizar que as ações implementadas pela Anvisa também possuem o objetivo de incentivar o registro de novos produtos no país e, desta maneira, promover maior acesso a medicamentos pela população, visto que, tais petições possuirão um prazo significativamente menor por estarem aptas a passar por uma via otimizada de análise. Contudo, faz-se necessário destacar sobre a necessidade de manutenção de um ambiente regulatório isonômico para que, desta maneira, a ferramenta possa ser implementada de maneira plena sem que haja o detrimento da força da indústria nacional.

No entanto, a resolução do problema das filas de análises por meio de análise otimizada, através da utilização do mecanismo de confiança regulatória, se adequa aos interesses da própria sociedade, trazendo mais medicamentos genéricos e biossimilares ao sistema de saúde, bem com aos interesses das indústrias, visto que, este processo poderá desonerar uma significativa carga de trabalho aos servidores da Anvisa, lhes garantindo mais tempo para realização da análise de outros processos. Ainda, vale ressaltar que, a implementação da Resolução de Diretoria Colegiada nº 741/22, norma guarda-chuva para a implementação do mecanismo de confiança regulatória no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, RDC Nº 741, 2022), foi

realizada com o intuito de solucionar a atual problemática que a Agência possui em decorrência da defasagem do quadro de servidores e dos atuais prazos de análise, conforme apresentado no Relatório de Gestão Anual de 2020 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RELATÓRIO..., 2020) que foi o fator motivador citado pelo próprio Diretor Presidente da Anvisa, Diretor-Relator do item em questão, durante o proferimento de seu voto na reunião de Diretoria Colegiada da Anvisa que aprovou a publicação da norma e deu início ao processo de implementação da ferramenta regulatória de confiança regulatória no país.

ANÁLISE SOBRE O TEMA

Com base nos dados levantados, evidenciou-se que a busca pelo reconhecimento mútuo entre as agências reguladora é essencial para que haja o benefício pleno da implementação das medidas de confiança regulatória, pois, desta forma, a Anvisa será capaz de fomentar a entrada de medicamentos para novos tratamentos no país, além de otimizar a sua força de trabalho que, conforme o relatório de gestão anual da agência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RELATÓRIO..., 2020) se encontra defasada, sem que haja o detrimento da indústria nacional que, conforme vislumbrado durante a pandemia, é extremamente vital para que haja a manutenção dos serviços de saúde no país, principalmente em casos extremos de repercussão mundial, e para a economia. Tal necessidade de calibração da confiança regulatória também é uma preocupação da própria Agência, demonstrada na fala da Diretora da Segunda Diretoria da Anvisa em 2022 durante o proferimento do seu voto na 16º ROP-DICOL (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, VOTO Nº 133..., 2022):

A proposição regulatória também trouxe a determinação para que a GGMED, no prazo de até 60 dias, adote 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 no Brasil.

Contudo, faz-se necessário enfatizar que, para que haja o reconhecimento mútuo entre as Agência Reguladoras e a confiança regulatória possa ser aplicada de maneira plena, é vital que haja a harmonização das normas, principalmente no que tange aos medicamentos genéricos e similares que possuem requisitos específicos para o Brasil, conforme explicitado pela Diretora da Segunda Diretoria da Anvisa em 2022 onde esta informou (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, VOTO Nº 133..., 2022):

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 bioisenção) 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.

Além disto, no caso dos genéricos, a maior parte das Agências não realizam a divulgação do parecer de aprovação para essa categoria e, devido ao fato deste ser um documento essencial para a condução da análise otimizada, gera um grande empecilho para a implementação da confiança regulatória para esta classe de medicamentos.

Ainda, ressalta-se que existe uma preocupação quanto a disparidade de tratamento entre os produtos registrados apenas no Brasil e aqueles que são registrados em uma Agência Reguladora Estrangeira Equivalente, ponto reforçado pela Diretora da Segunda Diretoria Anvisa em 2022 que informou (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, VOTO Nº 133..., 2022)

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. É o caso, portanto, do Art. 22 da Resolução de Diretoria Colegiada nº 750 de 2022 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.

Neste quesito, a Anvisa já tem realizado movimentações, visto que, até o momento da realização deste estudo, estava previsto para deliberação na 24º ROP DICOL de 2022 dos itens nº 2.1.1 e 2.3.1 que tratam da:

Proposta de abertura de processo regulatório e de Consulta Pública para instituir definir as diretrizes gerais do piloto de implementação do procedimento otimizado de análise, baseado em critérios de risco, para confirmação da adequação aos requisitos sanitários da documentação submetida à Anvisa em petições de registro e de mudanças pós-registro de medicamentos.

Desta forma, trazendo medida equivalente a implementação da confiança regulatória para as indústrias de cunho nacional, em cumprimento ao disposto no Art. nº 22 da Resolução de Diretoria Colegiada nº 750/22.

Deste modo, evidencia-se que a implementação do mecanismo de confiança regulatória trata-se de uma iniciativa de interesse global e que promoverá grandes avanços ao ambiente

regulatório do país. A otimização da celeridade de acesso a novos tratamentos pela população brasileira, poderá gerar impactos significativos para o SUS, além de possibilitar a otimização do uso dos recursos humanos da Anvisa. Contudo, é necessário que esta atente-se aos desafios inerentes a esta nova ferramenta regulatória buscando o equilíbrio para que haja a adesão do setor regulado, sem que haja o detrimento da qualidade dos produtos que são registrados no país.

Para tal, sugere-se que haja avaliação dos seguintes pontos:

- I. Manutenção de ambiente regulatório isonômico entre as indústrias nacionais e multinacionais;
- II. Necessidade de que haja o reconhecimento mútuo entre as agências, com a manutenção da soberania de decisão da Anvisa;
- III. Necessidade de harmonização das normas para medicamentos genéricos e similares antes da aplicabilidade da *confiança regulatória* para estas classes;
- IV. Manutenção dos parâmetros de qualidade dos produtos aprovados pela Anvisa, valendo ressaltar que tais são considerados como de alto padrão, sendo alguns específicos do Brasil;
- V. Adoção de prazos atrativos ao setor regulado, sem que haja o detrimento na qualidade da avaliação a ser realizada pela Anvisa; e
- VI. Garanta à população brasileira o acesso a uma ampla gama de **medicamentos de qualidade**.

DETALHAMENTO DAS PRINCIPAIS NORMAS REGULATÓRIAS - ANVISA

Resolução de Diretoria Colegiada nº 741/22 de 10 de agosto de 2022

Norma que “dispõe sobre os critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) em processo de vigilância sanitária junto à Anvisa, por meio de procedimento otimizado de análise” que foi da relatoria do Diretor-Presidente da Anvisa em 2022 e trata, de forma geral, o sistema das AREE’s, servindo como uma norma “guarda-chuva” para que cada área da Anvisa produza suas próprias diretrizes sobre a realização da confiança regulatória para os seus processos. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, RDC Nº 741, 2022).

Nesta norma está presente todos os critérios que deverão ser atendidos para que uma Agência Reguladora Estrangeira possa ser aceita como uma AREE e, a partir disto, ser utilizado o mecanismo de confiança regulatória para com os processos aprovados por esta. Contudo, há a previsão na norma de que, caso haja o descumprimento de algum destes, a Agência Reguladora será retirada da lista de AREE’s reconhecidas pela Anvisa.

Esta norma entrou em vigência no país na data de 1º de setembro de 2022.

Resolução de Diretoria Colegiada nº 750/22 de 06 de setembro de 2022

Norma que “dispõe e estabelece o 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, de produtos biológicos e seus insumos, 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 dezembro de 2016” que foi da relatoria da Segunda Diretora da Anvisa. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, RDC Nº 750, 2022)

Dentre os pontos abortados nesta norma destacam-se:

- A preocupação com a criação de uma nova fila para tratamento das petições que sejam elencadas para a análise por este sistema, sanada pela Anvisa através da alteração do Art. 15, §3º que trouxe o texto de que “A adoção do procedimento otimizado temporário de análise não implicará em alteração da ordem cronológica das petições”, desta forma, retirando a previsibilidade de que não haja a criação de uma nova fila; e
- Além disto, vale destacar o texto trazido pelo Art. 22 onde é informado que “A Gerência-Geral de Medicamentos deve, no prazo de até 60 dias, adotar iniciativa para análise, baseada em critérios de risco, de petições de registro e pós-registro de medicamentos inovadores, genéricos, similares, fitoterápicos e específicos”, pois, desta forma, a Agência traz a previsibilidade de adoção de método otimizado de análise para produtos não registrados em uma AREE, portanto, poderá ser realizada a manutenção de um ambiente isonômico entre indústrias nacionais e multinacionais, além de, por consequência, haver a ampliação de acesso à medicamentos pela população através da otimização dos trabalhos realizados pela Anvisa.

A norma temporária de análise também traz pontos importantes que remetem ao *modus operandi* da execução do mecanismo de confiança regulatória assim como previsões legais que garantem a soberania da Anvisa perante as AREE's, conforme descrito a seguir:

- Em seu texto do Art. 1º a norma traz sua aplicabilidade para todas as classes de medicamentos e, portanto, estão incluídos medicamentos genéricos e similares na aplicabilidade desta, fator que, devido as peculiaridades, características específicas e requerimentos locais para esta classe, pode implicar em dúvidas sobre a aplicabilidade do mecanismo para registro destas categorias de produtos;
- Em seu Art. 2º a norma expõe que a adoção do mecanismo otimizado de análise poderá ser aplicada a qualquer petição, independente do momento em que se encontra, cabendo ao gestor da área da Anvisa decidir se a adoção será benéfica ou não, contudo, existe a prerrogativa de que a petição ainda não tenha sido objeto de exigência;
- Em seu Art. 3º, Inciso II, a norma traz a restrição da definição de autoridades reguladoras listadas, sendo elas: Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, a European Medicines Agency (EMA), ou a Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido. Contudo, para Insumos Farmacêuticos Ativos foram consideradas a Organização Mundial da Saúde (OMS) ou a European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) e, pelo fato da OMS considerar níveis de maturidade entre as Agências Reguladoras através de um sistema diferente do Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Fármacos de Uso Humano – ICH, não fica claro quais outras Agência podem ser consideradas equivalentes;
- Em seu Art. 6º a norma traz os requisitos técnicos que devem ser atendidos pelos produtos para que estes sejam enquadrados na realização da análise abreviada.

Contudo, são feitas exceções nas seções seguintes para fitoterápicos, genéricos, similares e específicos;

- Em seu Art. 8º a norma traz a isenção da necessidade de apresentação do relatório de avaliação técnica emitido por autoridade de vigilância sanitária listada e a sua substituição por uma carta de aprovação nos casos em que não houver a disponibilidade do relatório, desta maneira, permitindo que, para os casos em que não houver a disponibilização do relatório pela Agência Reguladora, às indústrias interessadas em aderir ao procedimento ainda sejam capazes de submeter suas petições a estes;
- Em seu Art. 9º a norma traz a possibilidade de adoção do procedimento de avaliação abreviada para as petições que não atendam às condições do art. 6º. Além disto, o seu parágrafo único fornece uma nova exceção para os casos supracitados, desta maneira, permitindo a adoção da avaliação abreviada para produtos que não atendam aos requisitos técnicos trazido pelo art. 6º e não tenham DIFA aprovado pela Anvisa, OMS e EDQM levando-se em consideração o relatório da avaliação da empresa;
- Em sua Seção II a norma traz itens específicos para que haja a adoção da avaliação abreviada para medicamentos específicos, genéricos e similares que não atendam as condições do art. 6º. O disposto no Art. 11 e seus respectivos Incisos, presentes na Seção supracitada, trazem tais exceções, desta maneira, gerando necessidade de acompanhamento e Análise de Impactos Regulatórios (AIR) pela Anvisa sobre os resultados obtidos com o uso deste Art. 11;
- O texto presente no Art. 22 traz consigo nova exceção para a norma, desta maneira, permitindo aprovação condicional de pós-registro para processos fora do escopo da

Resolução de Diretoria Colegiada nº 219/2018, que é a norma de aprovação condicional.

A norma em questão, até o momento desta análise, estava vigente e não havia sido publicado pela Anvisa uma Análise de Impactos Regulatórios e, portanto, não é possível inferir se houve adoção à norma pelo setor regulado ou se esta foi capaz de cumprir seu objetivo de trazer resolução para a questão das Filas de Análise que vem sendo enfrentada pela Anvisa em função do quadro de servidores efetivos. Além disto, faz-se necessário ressaltar que esta norma entrou em vigência na data de 19 de setembro de 2022 e possui vigência de 180 dias, portanto, sendo vigente até a data de 18 de março de 2023.

Consulta Pública nº 1.108/22

Proposta de Consulta Pública para 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”, portanto, esta norma norteia os princípios que serão adotados para implementar o mecanismo de confiança regulatória para registro e pós-registro de medicamentos e CADIFA no Brasil, de forma perene. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, CP Nº 1.108, 2022)

Anteriormente ao detalhamento da Minuta de Consulta Pública em questão é necessário ressaltar os seguintes pontos:

- I. A norma não é aplicável aos produtos que não estão registrados em uma Agência Reguladora Estrangeira Equivalente, pois, de acordo com o Art. 2º, a norma em questão é aplicável apenas aos **produtos registrados em pelo menos uma AREE**.

Conforme texto abaixo:

Art. 2º O procedimento otimizado de análise é aplicável ao medicamento, ao insumo farmacêutico ativo (IFA) e ao produto biológico e suas substâncias ativas aprovado em pelo menos uma AREE.

- II. ANEXO I - Traz todas as Agências Reguladoras consideradas pela Anvisa como AREE, atualmente;
- III. ANEXO II- Deverá ser preenchido e enviado à Anvisa para os **registros de medicamentos e produtos biológicos**;
- IV. ANEXO III - Deverá ser preenchido e enviado à Anvisa para os pedidos de registro de IFA; e
- V. Anvisa traz a necessidade de publicação de **Guia específico** para enquadramento de medicamentos e produtos biológicos como de menor risco, sendo **classificados como categoria C** (única categoria elegível para a realização da **análise verificada**, exceto os casos em que não forem cumpridos os prazos de análise interpostos a Agência), contudo, até o momento de síntese deste Trabalho de Conclusão de Curso, não foi apresentada pela Agência uma Minuta de texto referente ao Guia supracitado.
- VI. Há uma falta de clareza sobre os critérios para que haja a **inclusão e/ou exclusão** de uma AREE para a Anvisa.

Dentre os pontos abortados nesta norma destacam-se:

- Em seu Art. 2º, a norma traz o escopo que será abrangido por esta, contudo, considerando que: Não houve mensuração dos impactos da implementação da norma, visto que, até o momento de síntese desta análise; Não ter sido realizada uma Análise de Impacto Regulatório. A análise otimizada se encontra fundamentada na equivalência dos critérios utilizados pela Agência e a AREE; e que os requisitos para registro de medicamentos genéricos e similares adotados no Brasil, principalmente no que tange a bioequivalência, não estarem em consonância com os padrões mundiais. Uma possível estratégia seria a restrição do texto da norma para medicamentos **novos e inovadores**, pois, desta forma, seria mantida a premissa do uso da ferramenta para promoção de acesso da população a medicamentos ainda não registrados no Brasil, além da diminuição na carga de trabalho dos servidores da Agência. Desta maneira, o texto do Art. 2º passaria a vigorar da seguinte maneira:

*Art. 2º O procedimento otimizado de análise é aplicável ao medicamento **novo e inovador**, ao insumo farmacêutico ativo (IFA) e ao produto biológico e suas substâncias ativas aprovado em pelo menos uma AREE.*

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica às petições de:

I – Registro de medicamentos genéricos e similares

II – IFA objeto de pedido de CADIFA não-associada

- Em seu Art. 3º, a norma traz as definições das terminologias adotadas ao longo do texto, contudo, devido a previsão da norma de que IFA's possam ser cabíveis a análise otimizada, é de grande-valia que haja a definição do que seriam as **características essenciais** para os IFA's. Ainda neste mesmo artigo, as definições de **análise abreviada** e **análise verificada** não ficaram tão claras, fator que, por sua vez, gerou a necessidade de que a Anvisa trouxesse uma elucidação aos seus textos por meio do seu "Perguntas & Respostas", portanto, para o pleno entendimento, faz-se necessária a

elucidação da definição destas terminologias, neste trabalho, com base no P&R supracitado, conforme a seguir:

Análise abreviada: Análise com teor mais profundo, se comparada a verificada, pois ainda pode exigir a avaliação dos documentos submetidos à Anvisa, contudo, pode ser que essa necessidade seja substituída parcial ou totalmente. Documentos e estudos de requisitos específicos do Brasil, serão submetidos à via ordinária de análise. Baseada principalmente em relatórios de segurança, eficácia e qualidade das AREE, que substituem a necessidade de a Anvisa avaliar todos os dados do dossiê apresentados pela via ordinária.

Análise verificada: Procedimento mais simplificado se comparado a análise abreviada e, portanto, deve ocorrer de maneira mais célere em comparação a outra. Baseada principalmente na verificação, em vez de avaliação, de informações apresentadas na submissão em comparação com as informações pela AREE. (PERGUNTAS&RESPOSTAS..., 2022).

- Em seu Inciso VI do Art. 4º, a norma traz que “*não seja impedida de submeter, ou de permitir que sejam submetidos, os documentos e relatórios necessários previstos nesta Instrução Normativa para as modalidades A, B e C do processo otimizado de análise*”, contudo, por se tratar de documentações emitidas por outras Agências, é necessário que seja estabelecido pela Anvisa procedimento que permita às empresas receberem tal autorização e, desta forma, serem capazes de cumprir com os requisitos previstos na norma, pois, caso contrário, a norma poderá ter sua aplicabilidade prejudicada.
- Em seu Art. 8º, a norma traz as “*modalidades do procedimento otimizado de análise para fins de regularização de medicamentos, IFA e produtos biológicos e suas substâncias ativas*”, contudo, entende-se que os mecanismos de *COR approach A* e *COR approach B*, estabelecido pela *Therapeutic Goods Administration (TGA)* (THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION, 2019) foram utilizados como a principal referência para a criação das modalidades A e B, contudo, ao contrário do implementado pelo TGA, as modalidades A e B propostas pela Agência não consideram a necessidade de análise de informações adicionais pela Anvisa, necessária nos casos de diferenças entre os produtos ou quando nem todas as

informações analisadas por uma AREE possam ser usadas para a realização da avaliação pelo órgão regulador do Brasil, tendo sido inseridos apenas os critérios de temporalidade. Devido a isto, sugere-se que haja a revisão da modalidade A pela Anvisa para que, além da previsão da temporalidade, seja também inserida a total aplicabilidade da revisão feita pela AREE, fator que permitiria o uso da análise verificada e o uso da análise abreviada para a modalidade B. Tal alteração garantirá ao texto da norma em questão uma maior harmonia com o Guia da OMS, Austrália e de outros países que também adotaram o mecanismo de confiança regulatória.

- Em seu Art. 9º, a norma traz que *“Anvisa poderá aplicar o procedimento otimizado de análise para avaliação completa ou parcial do pedido de regularização do medicamento, IFA ou produto biológico”*. Contudo, não há a atenção se a documentação é aplicável ou não ao medicamento proposto e ao contexto local. Devido a isto, faz-se necessária a inserção de um novo parágrafo no Art. em questão com o seguinte texto: *“§3º A avaliação completa por análise otimizada não exige a necessidade de avaliação de requisitos locais tais como bula, rotulagem, plano de gerenciamento de risco e outros em cumprimento à legislação brasileira”*.
- Em seu Art. 10, a norma traz que *“O medicamento, IFA ou produto biológico objeto do pedido de regularização pelo procedimento otimizado de análise deve estar regularizado pela AREE escolhido como referência para a submissão do pedido à Anvisa”*, contudo, é necessário determinar a temporalidade em que o requerente deve informar à Anvisa, lembrando que, considerando as alterações que podem ser sofridas para mercados específicos, é necessário prever a dissociação do uso de confiança regulatória durante o ciclo de vida do produto, valendo ressaltar que, em

outros países, como a Suíça (SWISSMEDIC, GUIDANCE..., 2021), Austrália (THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION, GUIDANCE 11..., 2013) e Canadá (HEALTH CANADA, GUIDANCE..., 2017), a ferramenta de confiança regulatória é específica para determinados processos de regularização e, desta forma, é possível que o registro de um produto seja realizado por meio de análise otimizada (ferramenta de confiança regulatória), enquanto seus pós-registros sejam realizados pela via ordinária e, portanto, há uma desvinculação da obrigatoriedade de manutenção do registro do produto conforme o país de origem da Agência Reguladora Estrangeira Equivalente. Portanto, sugere-se que haja a alteração do parágrafo 1º do Art. 10 para que este vigore com o seguinte texto “§1º *É responsabilidade da empresa requerente informar imediatamente à ANVISA sobre todas as decisões regulatórias restritivas adotadas pela AREE **ocorridas durante a análise do pedido de regularização**, incluindo, mas não se limitando a: (...)*”.

- Em seu Art. 12 a norma traz que “*Os pedidos de regularização submetidos à Anvisa pelo procedimento otimizado de análise nas modalidades A e B devem ser instruídos, de forma complementar ao previsto no Art. 11, com:*” contudo, considerando as Orientações de Serviço e o restante do texto desta, não fica claro como deverão proceder-se os casos para a solicitação de otimização de análise de forma parcial e, devido a isto, seria de grande valia que houvesse a publicação de uma nova Orientação de serviço, o mais breve possível após a publicação da normativa fruto da Consulta Pública em questão, para que a dúvida seja sanada pela Agência.

- Em seus Artigos 15 e 16, a norma traz a obrigatoriedade de submissão à Anvisa, pelo procedimento otimizado de análise, as mudanças pós-registro que tenham sido aprovadas pela Agência Reguladora Estrangeira Equivalente, assim como, o impedimento de que sejam realizadas mudanças pós-registro que não tenham sido, previamente, aprovadas pela AREE utilizada como referência, pois, desta forma, os registros permaneceram idênticos no Brasil e no país de origem. Contudo, faz-se necessário ressaltar que ainda não há uma harmonização completa entre as normas regulatórias dos diferentes países, além do fato destes possuírem requisitos específicos para determinados pontos (como é o caso do Brasil para a realização de estudos de Biodisponibilidade Relativa e Bioequivalência) e, portanto, existem modificações que exigem protocolo no Brasil enquanto este não é exigido em outros país (como: Estados Unidos, Europa e Canadá) e vice-versa. Desta forma, existe um impedimento regulatório para que haja a manutenção dos registros de forma idêntica, reforçando mais uma vez, como nos itens anteriores, que há a necessidade de revisão de alguns pontos da norma antes de sua publicação para que esta possa ser aplicável ou, em casos como este, que seja buscada a harmonização completa antes da obrigatoriedade de cumprimento de alguns itens, por meio de transitoriedade da norma até que seja implementado o Guia específico pela Anvisa e pela AREE utilizada como referência para a alteração em questão.

- Em seus Art. 19 e 20, o texto da norma traz os prazos interpostos para a Anvisa para a realização da análise das petições submetidas pela via otimizada de análise, que são contados a partir da data de peticionamento da Agência. Contudo, considerando o estado atual da Agência de defasagem do quadro de servidores, conforme demonstrado no campo **Conformidade e Eficiência da Gestão**, disposto nas

páginas 149 a 201 do Relatório de Gestão Anual da Anvisa de 2020 e a situação atual dos prazos das filas de análise (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RELATÓRIO..., 2020), há a possibilidade de que a Agência não consiga cumprir os prazos dispostos nos artigos supracitados e, desta forma, visando possibilitar que a Anvisa seja capaz de cumprir os prazos interpostos sem que haja uma estratificação das filas atual e ou poderá ocorrer a criação de uma nova fila de priorização, além das já existentes, trazidas pela Resolução de Diretoria Colegiada nº 204 de 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RDC Nº 204..., 2017) e Resolução de Diretoria Colegiada nº 205 de 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RDC Nº 205..., 2017), retirando o foco de processos ordinários e, inclusive, competindo com as priorizadas. Desta forma, a norma passaria a vigorar com as seguintes alterações:

Art. 19. As informações prestadas no checklist disponível no anexo II ou III desta Instrução Normativa serão avaliadas para aferir a elegibilidade do pedido de regularização para o procedimento otimizado de análise.

Parágrafo único. Uma vez considerada elegível, a avaliação do pedido de registro de medicamento e produto biológico será concluída em até **60** dias contados a partir **do início da análise da petição**.

- Em seu Art. 21, a norma traz que, caso não sejam atendidos os prazos previstos para os Artigos 19 e 20, a Anvisa realizará a Avaliação deste por meio da via de análise verificada, sendo enfatizado no parágrafo único do Art. supracitado que esta obterá 60 dias para conclusão da análise. Contudo, faz-se necessário enfatizar que a análise verificada poderá apresentar um rigor técnico inferior se comparada a análise otimizada, pelo fato de ser uma análise que gera apenas a verificação dos documentos apresentados ao invés de sua análise profunda, e, portanto, pode ser que a diminuição da classificação de risco de uma petição em função do decurso de prazo pela Anvisa não seja benéfica. Portanto, considerando os fatos supracitados e as alterações anteriores, sugere-se que a Anvisa obtenha a possibilidade de prorrogação dos prazos, por vez única, quando não forem cumpridos os prazos interpostos pelos

artigos 19 e 20, conforme previsto pela lei nº 13.411/16 (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA SECRETARIA-GERAL SUBCHEFIA PARA ASSUNTOS JURÍDICOS, LEI Nº 13.411..., 2016) e, desta forma, a norma passaria a vigorar com a seguinte alteração:

Art. 21 Findado o prazo disposto nos artigos 19 e 20, sem manifestação inicial da agência, **estes poderão ser prorrogados, por vez única, por mesmo prazo.**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da compreensão das normativas publicadas pela Anvisa, foi possível apresentar o detalhamento das normas publicadas por esta para implementação do mecanismo de confiança regulatória no país, sendo elas: Resolução de Diretoria Colegiada nº 741/22 que foi publicada pela Primeira Diretoria da Anvisa e que traz os itens a serem seguidos pelas demais Diretorias da Agência para elaboração e publicação de suas normativas específicas, deste modo, servindo como uma norma “guarda-chuva”; Resolução de Diretoria Colegiada nº 750/22 que foi publicada pela Segunda Diretoria da Anvisa e trata-se de uma norma temporária que aborda a implementação prática da confiança regulatória (*reliance*) com o intuito de fornecer uma resolução rápida para a problemática atual dos prazos das filas de análise praticado pela Agência, atualmente; e Consulta Pública nº 1.108/22 que trata-se de processo de levantamento das percepções do setor regulado e da população sobre o texto da norma de implementação do mecanismo de confiança regulatória que virá a ser perene.

Após a compreensão da literatura acerca do tema expedida por outras Agências Reguladoras, o ICH e a OMS, foi possível descrever a natureza do mecanismo de regulação e realizar apontamentos nos textos atuais das normas que podem auxiliar na promoção da implementação do mecanismo de confiança regulatória e, conseqüentemente, na convergência regulatória em âmbito nacional.

LIMITAÇÕES

Conforme supracitado ao longo do desenvolvimento deste estudo, a implementação do mecanismo de confiança regulatória (*reliance*), como parte do processo de realização da convergência regulatória, trata-se de uma ação nova no país que, inclusive, possui uma de suas normas ainda em fase de Consulta Pública, ou seja, ainda não teve sua publicação de texto final efetivada, e, ainda, a norma temporária de utilização de tal mecanismo ainda não teve seus impactos e resultados publicados pela própria Agência. Portanto, por falta de dados da aplicabilidade do mecanismo no Brasil, não foi possível inferir, de maneira assertiva, se a medida será realmente benéfica ao país, sendo possível apenas indagar sobre pontos que devem ser observados e possíveis benefícios que poderão ser promovidos à população, deste modo, sendo possível realizar de maneira assertiva o detalhamento dos textos atuais das normas.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Declaro não haver nenhum conflito de interesse por meio dos envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA (Bahia). Secretaria da Saúde. Vigilância em Saúde: Vigilância Sanitária [2022?]. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/suvisa/vigilancia-sanitaria/>. Acesso em: 1 out. 2022.

2 – CASA CIVIL (Brasil). Presidência da República. Lei nº 9.782: Lei de criação da Anvisa. Diário Oficial da União, 26 jan. 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm#:~:text=L9782&text=LEI%20N%C2%BA%209.782%2C%20DE%2026%20DE%20JANEIRO%20DE%201999.&text=Define%20o%20Sistema%20Nacional%20de,Sanit%C3%A1ria%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%A1ncias. Acesso em: 1 out. 2022.

3 – ÓRGÃO COORDENADOR DO SISTEMA ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (São Paulo). Centro de Vigilância Sanitária. Centro de Vigilância Sanitária: Missão, Visão e Valores. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo: Coordenadoria de Controle de Doenças, [entre 2000 e 2022]]. Disponível em: <https://cvs.saude.sp.gov.br/missao.asp>. Acesso em: 1 out. 2022.

4 – MENDES, Gustavo. O que é o ICH e por que o Brasil se beneficia sendo parte dele?: Origem do ICH. MIT TECHNOLOGY REVIEW (Estados Unidos da América) (ed.). MIT Tchnology Review, 3 jun. 2022. Disponível em: <https://mittechreview.com.br/o-que-e-o-ich-e-por-que-o-brasil-se-beneficia-sendo-parte-dele/>. Acesso em: 1 out. 2022.

5 – MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relações internacionais: Convergência Regulatória. Site Oficial Ministério da Saúde, 21 set. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria#:~:text=A%20Anvisa%20entende%20a%20converg%C3%Aancia,internacionalmente%20no%20processo%20de%20regulamenta%C3%A7%C3%A3o.> Acesso em: 2 out. 2022

6 - Anvisa: Convergência Regulatória WHO, 2022, Silva, 2016: Silva APJ, Tagliari POP. Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;39(5):281–87

7 - Lindström-Gommers L, Mullin T. Conferência Internacional sobre Harmonização: Reformas Recentes como Motriz da Harmonização Regulatória Global e Inovação em Produtos Médicos. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105 (4):926–931.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30428144/>

8 - Wiktorowicz M, Moscou K, Lexchin J. Farmacogovernança transnacional: padrões emergentes no jazz da convergência de políticas farmacêuticas. *Saúde global.* 2018; 14 (1):86. doi: 10.1186/s12992-018-0402-5

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134929/>

9 - Organização Pan-Americana da Saúde. Washington, DC: OPAS; 2019. Princípios de confiança regulatória: nota conceitual e recomendações. In: Nona Conferência da Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (PANDRH), San Salvador, 24 a 26 de outubro de 2018. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/5154>

10 - Roth L, Bempong D, Babigumira JB, Banoo S, Cooke E, Jeffreys D, et al. Expansão do acesso global a medicamentos essenciais: prioridades de investimento para o fortalecimento sustentável dos sistemas regulatórios de produtos médicos. *Saúde global*. 2018; 14 :102. doi: 10.1186/s12992-018-0421-2

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382856/>

11 - WORLD HEALTH ORGANIZATION (Washington DC). Pan American Health Organization. [S. l.], 26 out. 2018. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51549/PAHOHSS19003_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 2 out. 2022.

12 – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diretoria Colegiada. Resolução de Diretoria Colegiada nº 741, de 10 de agosto de 2022. Dispõe sobre os critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente em processo de vigilância sanitária junto à Anvisa, por meio

de procedimento otimizado de análise. Diário Oficial da União, 10 ago. 2022. Disponível em: <https://in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-741-de-10-de-agosto-de-2022-422872551>. Acesso em: 3 out. 2022.

13 – MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Relatório de Gestão Anual 2020. Site Anvisa, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-gestao/relatorio-de-gestao-2020.pdf>. Acesso em: 3 out. 2022.

14 - Comitê de especialistas da OMS sobre especificações para preparações farmacêuticas: quinquagésimo quinto relatório (OMS Technical Report Series, No. 1033). Anexo 10 - boas práticas de confiança na regulamentação de produtos médicos: princípios e considerações de alto nível, 2022. Disponível: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>

15 - WHO Publishes new guidance to promote Strong, Efficient and Sustainable Regulatory Systems. [S. l.], 29 abr. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-04-2021-who-publishes-new-guidance-to-promote-strong-efficient-and-sustainable-regulatory-systems>. Acesso em: 4 out. 2022.

16 - WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. [S. l.], [entre 2010 e 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>. Acesso em: 4 out. 2022.

17 - ANVISA define nova carteira de projetos estratégicos. [S. l.], 7 jul. 2020. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/pt_BR/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-define-nova-carreira-de-projetos-estrategicos/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR. Acesso em: 4 out. 2022.

18 - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Meiruze Sousa Freitas. **VOTO Nº 133/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**. 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. [S. l.], 2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos/2022/copy9_of_rop-16.2022/itens-2-1-1-e-2-4-8-voto-133-2022-dire2.pdf. Acesso em: 4 out. 2022.

19 – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 750, DE 6 DE SETEMBRO DE 2022**. Estabelece 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, de produtos biológicos e seus insumos, 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 dezembro de 2016. Diário Oficial da União, 6 set.

2022. Disponível em:
http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6485985/%281%29RDC_750_2022_.pdf/796fff6c-be62-40fe-9141-153547696e5d. Acesso em: 4 out. 2022.

20 – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 1.108, de 18 de agosto de 2022. 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. Diário Oficial da União, 24 ago. 2022. Disponível em:
<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6354042/CONSULTA+P%C3%9ABLICA+N+1108+GGMED.pdf/876bfc10-471d-464c-a8b6-7bfc0ea972de>. Acesso em: 5 out. 2022.

21 - Perguntas&Respostas da Consulta Pública nº 1.108/22. Site Oficial Anvisa, 2022. Disponível em:
<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6354042/Lista+das+Contribui%C3%A7%C3%B5es+Recebidas+e+Outras+Informa%C3%A7%C3%B5es+-+CP+1108+-+GGMED.xlsx/934d6f16-b86f-486f-b49f-4243ac4fe5e7?version=1.0>. Acesso em: 5 out. 2022.

22 - COMPARABLE overseas regulators (CORs) for prescription medicines: Criteria for COR report-based process. 1.2. [S. l.], Outubro 2019. Disponível em:

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/comparable-overseas-regulators-cors-prescription-medicines.pdf>. Acesso em: 6 out. 2022.

23 – GUIDANCE document: Authorisation of human medicinal product with new active substance H MV4. [S. 1.], 15 set. 2021. Disponível em: [https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/zulassung/zl_hmv_iv/zl101_00_005d_vwInleitungfuerdiezulassungvonhumanarzneimittelnmi.pdf.download.pdf/ZL101_00_005e_WL Guidance document Authorisation of human medicine with new active substance and major variatio.pdf](https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/zulassung/zl_hmv_iv/zl101_00_005d_vwInleitungfuerdiezulassungvonhumanarzneimittelnmi.pdf.download.pdf/ZL101_00_005e_WL%20Guidance%20document%20Authorisation%20of%20human%20medicine%20with%20new%20active%20substance%20and%20major%20variatio.pdf). Acesso em: 6 out. 2022.

24 – GUIDANCE 11: Drug Master Files and Certificates of Suitability of a Monograph of the European Pharmacopoeia for drug substances: Previously ARGPM Appendix 11: Drug Master Files and Certificates of Suitability. [S. 1.], 9 ago. 2013. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/guidance-11-drug-master-files-and-certificates-suitability-monograph-european-pharmacopoeia-drug-substances>. Acesso em: 6 out. 2022.

25 - GUIDANCE Document: Use of Certificates of Suitability as supporting information in Drug Submissions. [S. 1.], 21 ago. 2017. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/chemical-entity-products-quality/guidance-document-use-certificates-suitability-supporting-information-drug-submissions.html#a1>. Acesso em: 7 out. 2022.

26 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 204, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Diário Oficial da União, 27 dez. 2017. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094. Acesso em: 5 out. 2022.

27 – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 205, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2017. 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. [S. l.], 28 dez. 2017. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3113140/%282%29RDC_205_2017_COMP.pdf/d2aaca4e-13cf-4bb3-b5fe-8314893aa973. Acesso em: 6 out. 2022.

28 – PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA SECRETARIA-GERAL SUBCHEFIA PARA ASSUNTOS JURÍDICOS. **Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016.** Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de

registro de medicamento e de alteração pós-registro. Diário Oficial da União, 28 dez. 2016. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Lei/L13411.htm. Acesso em: 6 out. 2022.