



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
CAMPUS DIADEMA



IGOR ROCHA MUNEKATA

**INGRESSO DA ANVISA NO *INTERNATIONAL COUNCIL FOR  
HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR  
PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)* E SEU IMPACTO NAS  
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS BRASILEIRAS**

Diadema

2020

IGOR ROCHA MUNEKATA

**INGRESSO DA ANVISA NO *INTERNATIONAL COUNCIL FOR  
HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR  
PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)* E SEU IMPACTO NAS  
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS BRASILEIRAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Solange Aparecida Nappo

Diadema

2020

### **Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)**

Munekata, Igor Rocha

Ingresso da Anvisa no International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH) e seu impacto nas indústrias farmacêuticas brasileiras / Igor Rocha Munekata. – – Diadema, 2020.

43 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -  
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2020.

Orientadora: Solange Aparecida Nappo

1. Anvisa. 2. ICH. 3. Harmonização regulatória. 4. Indústria farmacêutica. 5. Assuntos regulatórios. I. Título.

Igor Rocha Munekata

**Ingresso da Anvisa no *International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH)* e seu impacto nas indústrias farmacêuticas brasileiras**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciência Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em: 02/10/2020

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Solange Aparecida Nappo – Universidade Federal de São Paulo

---

Prof. Dra. Helena Onishi Ferraz – Universidade Federal de São Paulo

---

Profa. Dra. Daniela Oliveira de Melo – Universidade Federal de São Paulo

## **DEDICATÓRIA**

À minha família, que sempre me deu a base para crescer, me estimulou, me desafiou e me impulsionou a chegar onde estou. Mãe, Bruna, Luana, Murilo e, muito em breve, Bernardo: esta conquista especialmente compartilho com vocês!

Aos meus amigos que sempre estiveram comigo, em especial meus irmãos de república e agregados (Danilo, Daniella, Fernanda, Gabriel e João), os quais sempre me apoiaram e, especialmente, nestes últimos tempos, me encorajaram e auxiliaram para a conclusão desta fase.

A todos meus professores, pois, sem eles, ninguém chegaria onde está neste momento. E, por fim, a todos meus colegas de trabalho do Lilly e do Sindusfarma, por terem me dado as oportunidades, despertado meu interesse e contribuído muito para a minha evolução. Sem esta base, seria um desafio muito mais complexo a realização este trabalho.

Meu muito obrigado a todos! De coração.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimentos especiais a minha orientadora, Prof. Dra. Solange Aparecida Nappo, por me guiar durante este trabalho. À Rosana Mastellaro e Liliane Saadi, por terem me auxiliado com dicas para o desenvolvimento dos temas e fontes de informação. Ao Gustavo Mendes e Ana Carolina Marino, servidores da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo pronto suporte em questões de apresentações pertinentes ao tema desenvolvido. Aos meus amigos Danilo, Gabriel e Marjory, pelos conselhos técnicos em relação ao desenvolvimento deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução** - O *International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) é uma relevante iniciativa de harmonização regulatória global de requisitos técnicos para medicamentos de uso humano com participação principal de autoridades regulatórias, indústrias e várias organizações internacionais, divididas entre membros e observadores. Para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tornar-se um membro desta iniciativa, firmou-se o compromisso da implementação de todos os guias.

**Objetivo** - Este trabalho visa contextualizar o impacto da adoção dos guias por parte da Agência brasileira nas regulamentações locais, no mercado farmacêutico e seus consequentes impactos nas indústrias farmacêuticas instaladas no Brasil. **Método** - Realizou-se extensa pesquisa em fontes de dados sobre o tema, como sítios eletrônicos de referência e apresentações da agência, entre o período de 1999 a 2020. **Conclusão** - Alguns guias já implementados causaram mudanças relevantes no contexto regulatório do país, gerando um impacto para as indústrias se adaptarem. Ainda há um caminho longo para incorporação de todos os guias, porém há de se considerar a fase de internacionalização que algumas empresas nacionais estão atualmente, a dificuldade de adaptação às novas regras ditadas pelo ICH por parte de empresas menores e o cenário de empresas multinacionais que pleiteiam por uma maior harmonização. Todos estes fatores devem ser levados em conta para promover uma harmonização e convergência regulatória com uma transitoriedade apropriada, de modo que o impacto ao setor regulado seja o menor possível para que se alcance o objetivo estipulado pelo ICH. Isto também permite que a Anvisa conquiste uma confiança regulatória, tendo um alto nível de maturidade, o que garantirá ainda mais a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos fabricados, comercializados e importados no país.

## ABSTRACT

**Introduction** - The International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is a relevant global regulatory harmonization initiative for human-use medicinal products with the primary participation of regulatory authorities, industries and several international organizations, divided among members and observers. For the National Health Surveillance Agency (Anvisa) to become a member of this initiative, it committed to the implementation of all guides. **Objectives** - This work aims to contextualize the impact of the adoption of guides by the Brazilian Agency on local regulations, in the pharmaceutical market and its consequent impacts on the pharmaceutical industries installed in Brazil. **Method** - Extensive research was carried out on data sources on the subject, such as reference websites and presentations of the agency, between 1999 and 2020. **Conclusion** - Some guides already implemented have caused relevant changes in the regulatory context of the country, generating an impact for industries to adapt. There is still a long way to go for the incorporation of all the guides, but we must consider the phase of internationalization that some national companies are currently in, the difficulty of adapting to the new rules dictated by ICH by smaller companies and the scenario of multinational companies that call for greater harmonization. All these factors should be taken into account in order to promote regulatory harmonization and convergence with an appropriate transience, so that the impact on the regulated sector is as small as possible in order to achieve the objective stipulated by the ICH. This also allows Anvisa to gain regulatory confidence, having a high level of maturity, which will further ensure the quality, safety and efficacy of medicines manufactured, marketed and imported in the country.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Anvisa</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BPC</b>	Boas práticas clínicas
<b>BPF</b>	Boas práticas de fabricação
<b>COPEC</b>	Coordenação de Pesquisa Clínica da Anvisa
<b>CP</b>	Consulta Pública
<b>CTD</b>	<i>Common Technical Document</i>
<b>DICOL</b>	Diretoria Colegiada da Anvisa
<b>EWG</b>	<i>Expert Working Group</i>
<b>GBT</b>	<i>Global Benchmarking Tool</i>
<b>GT</b>	Grupo de Trabalho
<b>ICH</b>	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
<b>IFA</b>	Insumo Farmacêutico Ativo
<b>IN</b>	Instrução Normativa
<b>NHI</b>	<i>National Harmonisation Initiatives</i>
<b>NRA</b>	<i>National Regulatory Agency</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Pan-Americana da Saúde
<b>QSEM</b>	Qualidade, Segurança, Eficácia e Multidisciplinar
<b>RDC</b>	Resolução de Diretoria Colegiada
<b>RE</b>	Resolução

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Metodologia.....	18
3. Discussão do tema.....	18
3.1 Internacionalização da Anvisa, seus benefícios e a consequente trajetória do ingresso da agência ao ICH até os dias atuais.....	20
3.2 Realidade atual das indústrias presentes em solo brasileiro e impacto da entrada da Anvisa no ICH na regulamentação.....	24
3.2.1 Implementação de guias de nível 1.....	25
3.2.1.1 ICH E6.....	26
3.2.1.2 ICH Q7.....	28
3.2.1.3 ICH Q1.....	29
3.2.2 Implementação de guias de nível 2.....	32
3.2.3 Implementação de guias de nível 3.....	35
4. Conclusão.....	36
5. Referências.....	37

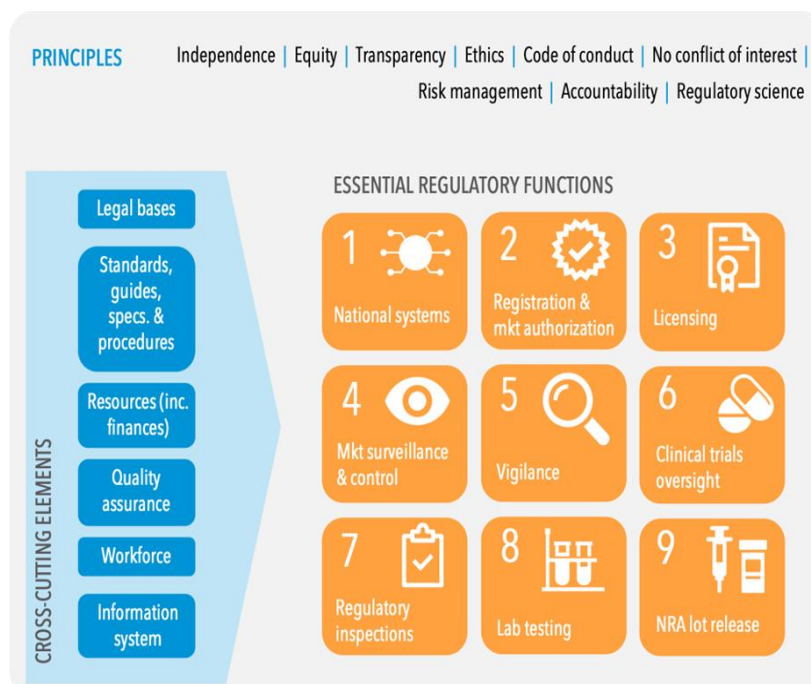
## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu, em setembro de 2015<sup>1</sup>, objetivos interligados para desenvolvimento sustentável mundial, os chamados *Sustainable development goals* (SDGs)<sup>2</sup>. Estes almejam um mundo sem doenças, pobreza e fome. Para tanto, foram descritos 17 objetivos para serem alcançados até 2030, dentre eles podemos destacar o tema 3.8: “Alcançar uma cobertura de saúde universal, incluindo proteção de riscos financeiros, acesso a serviços essenciais de saúde de qualidade e acesso a medicamentos e vacinas essenciais seguros, eficazes, de qualidade e acessíveis financeiramente para todos”<sup>3</sup>.

Para que este objetivo seja atingido, é de suma importância o papel das agências reguladoras em cada país, atuando por regulamentar todos os produtos de interesse para a saúde e garantindo, portanto, sua qualidade, segurança e eficácia<sup>4</sup>.

De acordo com a OMS, é altamente recomendado que as agências regulatórias nacionais (NRA, do inglês *National Regulatory Agency*) tenham, ao menos, nove pilares de nove pilares de atuação (**Figura 1**).

**Figura 1** – Funções regulatórias essenciais para agências regulatórias nacionais, determinadas pela OMS<sup>5</sup>.



Fonte: adaptado de Preston, C. & Pan American Health Organization (PAHO). Stakeholder Engagement on ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice – Day 2. 40 (2020).

Tendo em vista que funções essenciais foram estabelecidas, em 2015 a OMS desenvolveu uma ferramenta de avaliação de sistemas regulatórios nacionais (WHO - GBT, do inglês *World Health Organization – Global Benchmarking Tool*), a qual tem por objetivo avaliar, de forma abrangente, a estrutura regulatória dos países contra indicadores pré-estabelecidos e as funções regulatórias que as agências apresentam<sup>4</sup>.

Esta ferramenta também é capaz de estimar o nível de maturidade dos sistemas regulatórios, avaliando numericamente de 1 a 4, sendo o nível inferior definido pela existência de alguns elementos do sistema regulatório e o superior sendo um nível avançado de performance e melhoria contínua destes sistemas<sup>6</sup>.

Pode-se citar como benefícios de ter uma mensuração do nível de maturidade dos sistemas a confiança regulatória e a harmonização regulatória<sup>7</sup>. A primeira refere-se como forma de utilização de dados de uma NRA por outra agência, de modo a pautar suas decisões, seja por avaliação de pareceres ou de adoção integral de uma decisão regulatória (ex: inspeções)<sup>8</sup>. A segunda é baseada em uma similaridade entre os requerimentos entre as NRAs, sejam eles requerimentos técnicos ou regulamentos<sup>7</sup>.

Desta forma, tendo uma ferramenta como o GBT pode-se inferir que cria-se uma confiança necessária para a harmonização regulatória entre todas as agências mundiais, pois as agências que tem um menor nível de maturidade podem pautar suas decisões através daquelas já estabelecidas por NRAs de maior nível<sup>7</sup>. Ainda, é possível dizer que essa maior confiabilidade promove uma convergência regulatória, que, de acordo com a OMS, se define por: “...*processo pelo qual os requisitos e abordagens regulatórias entre países e regiões se alinham ao longo do tempo à medida que os mesmos documentos de orientação técnica harmonizados, normas e princípios científicos são adotados e práticas e procedimentos regulatórios semelhantes são introduzidos*”<sup>9</sup>.

É importante destacar que, portanto, há diferença entre convergência e harmonização regulatória, apontada no **Quadro 1**. Considera-se a convergência regulatória uma evolução do conceito de harmonização regulatória<sup>10</sup>.

**Quadro 1** – Diferenças entre harmonização regulatória e convergência regulatória<sup>10</sup>.

Convergência regulatória	Harmonização regulatória
Requisitos técnicos são baseados nas mesmas referências científicas	Exatamente os mesmos requisitos técnicos são adotados
Linguagem pode ser diferente	Linguagem precisa ser idêntica
Diferentes medidas podem ser adotadas para alcançar o mesmo objetivo	Não há flexibilidade nas regulamentações para adequações
Especificidades / necessidades nacionais são respeitadas e incluídas	Especificidades / necessidades nacionais não são observadas

Fonte: adaptado de Gomes, C. H. Promoção de Convergência Regulatória pela Anvisa.

<http://www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/PDF/cbtc/anvisa-cammila-horta.pdf>

Adicionalmente aos benefícios, aponta-se também como uma vantagem de harmonização regulatória a diminuição nos custos de pesquisa e desenvolvimento e de acesso rápido aos medicamentos por parte dos pacientes que necessitam<sup>11</sup>. Isto é justificado por alinhamentos dos requisitos regulatórios que permitem o registro dos produtos em diversos países com otimização da documentação de submissão, uma vez que não são necessários tantos estudos adicionais para atender às regulamentações de cada NRA<sup>12</sup>.

No âmbito da harmonização regulatória, existem diversas iniciativas de harmonização regional (NHI, do inglês *National Harmonization Initiatives*) as quais promovem tanto esta harmonização como uma convergência regulatória, conforme lista não exaustiva disposta abaixo<sup>13</sup>:

- **ICH**, do inglês *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*;
- **PANDRH**, do inglês *Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization*;
- **APEC**, do inglês *Asia-Pacific Economic Cooperation*;
- **IPRP**, do inglês *The International Pharmaceutical Regulators Programme*.

Das iniciativas apontadas acima, ressalta-se a harmonização promovida pelo ICH, foco deste trabalho.

O ICH foi criado inicialmente no ano de 1990, sendo reestruturado em outubro de 2015 como uma entidade internacional legal sem fins lucrativos, registrado sob a Lei Suíça<sup>14</sup> e tem como missão “alcançar uma maior harmonização a nível global para assegurar que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade serão desenvolvidos e registrados da forma mais eficiente em termos de recursos”<sup>15</sup>.

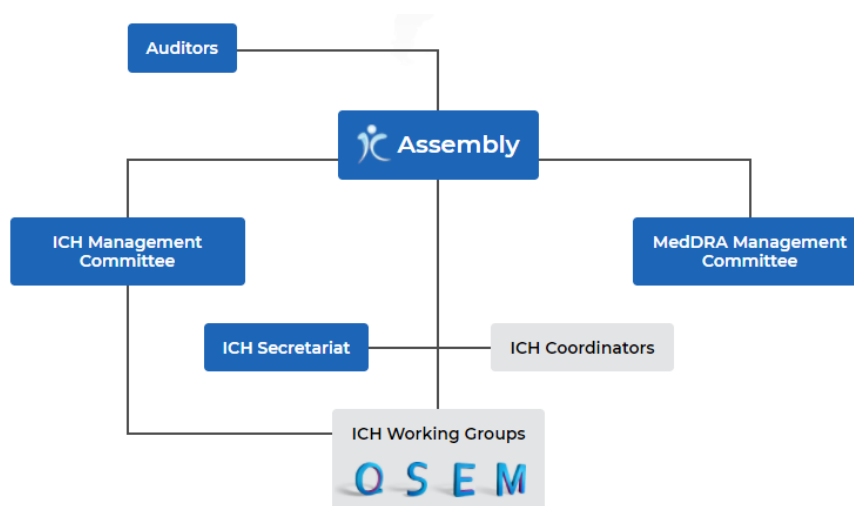
A **Figura 2** ilustra a estrutura organizacional do ICH<sup>16</sup>, os quais destacam-se:

- **Assembly** (Assembleia)<sup>17</sup>: composto pelos membros (membros fundadores reguladores, membros reguladores, membros permanentes reguladores, membros fundadores da indústria e membros da indústria<sup>18</sup>) e observadores (observadores permanentes, autoridades administrativas ou legislativas, iniciativas de harmonização regional, organizações da indústria farmacêutica e organizações internacionais reguladas<sup>18</sup>). Contabilizados até maio de 2020, há 17 membros e os 32 observadores<sup>19</sup>. A assembleia tem por função principalmente a admissão de novos membros e observadores, o monitoramento da adoção dos guias pelos membros reguladores e decisões sobre os documentos que estabelecem regras de associação e procedimentos [*Articles of Association* e *Rules of Procedure* (RoP)]<sup>17,20</sup>.
- **ICH Management Committee** (Comitê gestor do ICH)<sup>21</sup>: supervisiona, em nome de todos os membros, as atividades operacionais desta NHI, estando sob sua responsabilidade a submissão de propostas ou recomendações para deliberação da Assembleia<sup>22</sup>. É composto pelos Estados Unidos, União Europeia, Japão, Canadá e Suíça (membros permanentes) e dispõe-se de quatro vagas para membros eleitos, o qual ocupam esta posição por um período de 2 (dois) anos;
- **ICH Coordinators** (Coordenadores do ICH)<sup>23</sup>: responsáveis por coordenar dentro de suas agências a distribuição dos documentos, bem como acompanhar e garantir que as ações sob responsabilidade da agência sejam cumpridas dentro do prazo acordado. Também realiza a ponte de contato entre o Comitê Gestor do ICH e/ou a Assembleia e os Grupos de Trabalho (ICH *Working Groups*) – veja abaixo.
- **ICH Working Groups (WGs)** (Grupos de Trabalho do ICH)<sup>24</sup>: grupos criados para cada ponto de harmonização, tendo 4 (quatro) tipos de WGs dispostos nos

subtópicos abaixo. Cada membro e observador indica participantes para integrar os WGs, este mantendo um plano de trabalho disponível para consulta no sítio eletrônico do ICH.

- **EWG (Expert Working Group)** – “... encarregado de desenvolver um guia harmonizado que cumpre com os objetivos descritos no Concept Paper e no Business Plan”;
- **IWG (Implementation Working Group)** – “... encarregado de desenvolver Perguntas e Respostas para facilitar a implementação dos guias existentes”;
- **Informal Working Group** – “... formado antes de qualquer atividade oficial de harmonização do ICH com os objetivos de desenvolver/finalizar um Concept Paper, bem como desenvolver o Business Plan” e;
- **Discussion Group** – “... grupo formado para discutir considerações ou visões científicas específicas, a exemplo do Grupo de Discussão de Terapia Gênica (GTDG)...”.

**Figura 2** – Estrutura organizacional do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*<sup>16</sup>.



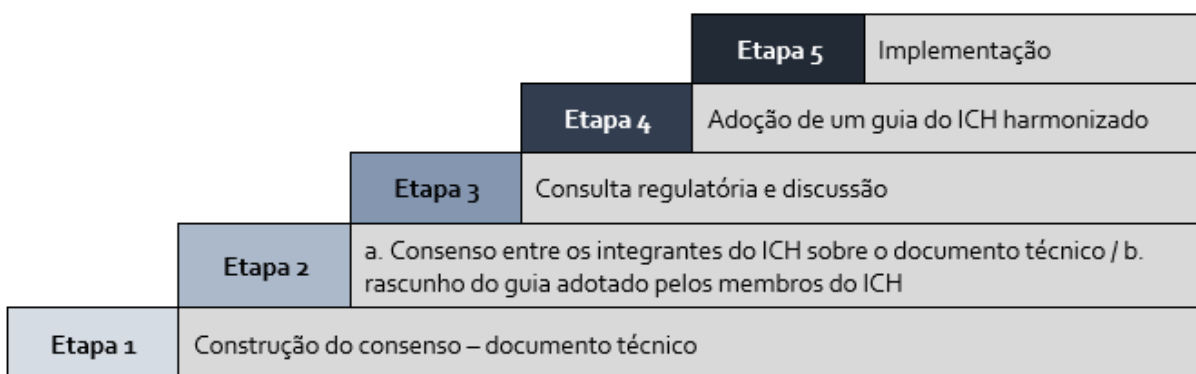
Fonte: Organisation of ICH. ich.org <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich.html>.

O processo de harmonização dos guias do ICH se dá através de 4 (quatro) procedimentos, sendo eles diferenciados por seu propósito, seja ele de criação de um novo

guia, de elaboração de um Perguntas e Respostas para complementar ou esclarecer algum manual, de revisão de um guia já existente ou de procedimentos de manutenção de determinados guias específicos<sup>25</sup>.

Em referência à proposição de um novo guia, tem-se dispostos na **Figura 3** os seguintes passos para implementação de um recém-projeto, através do denominado *Formal Procedure*<sup>25</sup>:

**Figura 3** – Passos para implementação de um novo guia do ICH, seguindo o Procedimento Formal<sup>26</sup>.



Fonte: adaptado de Formal ICH Procedure. ich.org <https://www.ich.org/page/formal-ich-procedure>.

A **Etapa 1**, nomeado de *Consensus Building*, é realizado pelo EWG através de um consenso de que informações devem conter o documento técnico. Após finalização, é encaminhado para deliberação e aprovação para a fase subsequente pela Assembleia<sup>26</sup>.

A **Etapa 2** consiste basicamente na confirmação pela Assembleia sobre o documento técnico (*Step 2.a*) e adoção do rascunho do documento pelos membros do ICH para providências de desenvolvimento do guia (*Step 2.b*)<sup>26</sup>.

Já na **Etapa 3**, ocorre a consulta pública do guia em pauta (1º estágio), bem como a discussão (2º estágio) e finalização (3º estágio). Para este último estágio, deve haver um consenso entre os participantes do EWG para o rascunho aprovado na etapa 2.b e, assim, leva-se a deliberação e aprovação da Assembleia para inicialização da **Etapa 4**. Esta etapa



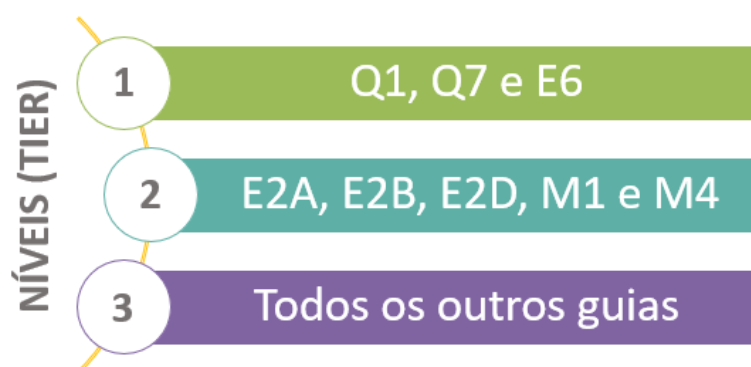
mencionada representa a aprovação pela Assembleia, por entenderem que há um consenso suficiente para implementação, esta que ocorre na **Etapa 5**<sup>26</sup>.

Em relação à revisão dos guias, adota-se os mesmos passos descritos acima, apenas com a diferenciação do final do processo, que acaba se tornando uma revisão de um guia já existente, ao invés de um novo guia. Assim, determina-se as revisões através de códigos sequenciais, iniciando-se por R1 e variando em ordem crescente o número final conforme número de revisões. Ex: R1, R2, R3, etc<sup>27</sup>.

Os guias são divididos em 4 (quatro) áreas principais, abreviadas por Q, S, E, M: qualidade, segurança, eficácia e multidisciplinar<sup>28</sup>.

Há de se considerar que existem regras para o ingresso de qualquer participante no ICH, seja como membro ou observador, as quais estão definidas no documento “*Articles of Association*”<sup>29</sup>. No que tange à implementação de guias, é esperado que os membros adotem todos os guias, porém entende-se que este processo leva um tempo e que pode ser feito de forma gradual. Tendo isso em vista, algumas divisões são propostas conforme relevância dos guias, em questão da prioridade de adoção<sup>20</sup>. São elas, apresentadas na **Figura 4**:

**Figura 4** – Divisão de prioridade de implementação dos Guias por níveis (tier)<sup>20</sup>.



Fonte: autoria própria

Outras ações também são esperadas das agências que ingressam como membros, como por exemplo ter participado de, pelo menos, 3 (três) reuniões da Assembleia ao longo

de dois anos antes de sua associação. Para tanto, é necessário que tenham ao menos ingressado como observador para poder apontar 2 representantes para a Assembleia<sup>29</sup>.

Após algum tempo de participação ativa no ICH, as agências podem pleitear a participação no comitê gestor, tendo que seguir três critérios de elegibilidade cumpridos antes de sua candidatura, onde pode-se citar<sup>30</sup>:

- a participação em todas as reuniões do ICH nos últimos 4 anos;
- a comprovação da implementação de todos os guias nível 1 e, ao menos, 1 guia nível 2 (até 2020 – a partir de 2021, é necessária comprovação de implementação de ao menos 3 guias de nível 2), sendo que é altamente recomendável que todos os guias de nível 2 tenham sido implementados; e
- participação em, ao menos, dois grupos de trabalho.

Frente a todas as informações expostas até então, considera-se altamente vantajoso que agências façam parte de uma iniciativa de harmonização, como o ICH. E, nesta linha, tendo em vista a relevância atual da agência regulatória brasileira (Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em um contexto mundial e o papel que ela exerce na regulamentação e garantia da segurança, eficácia e qualidade de todos os produtos sujeitos à vigilância sanitária no país, este trabalho irá focar na trajetória do ingresso da Anvisa no ICH, analisando o impacto que isso trouxe e ainda trará na regulamentação local, nas indústrias brasileiras e no contexto do mercado farmacêutico.

## **2. METODOLOGIA**

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma extensa pesquisa em fontes de informação sobre o tema, como artigos através do Google Scholar, apresentações realizadas em eventos de caráter técnico-regulatórios, sítios eletrônicos de referência no tema e normativas publicadas pela Anvisa sobre os assuntos abordados. Considerou-se o período de janeiro de 1999 até setembro de 2020 para o desenvolvimento deste trabalho.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Tendo em vista a importância e vantagens estabelecidas de ter um processo de harmonização promovida por iniciativas regulatórias, pode-se entender que é vantajoso para agências reguladoras fazerem parte destes grupos. Porém, esta não é uma tarefa tão simples.

Como citado anteriormente, no âmbito do ICH, existem alguns requerimentos específicos para que as agências ingressem como observadores, membros permanentes ou até mesmo no comitê gestor.

Para o ingresso como observador (na categoria autoridades administrativas ou legislativas), conforme regra estabelecida no Artigo 17.1(a) do documento *Articles of Association*, a autoridade regulatória deve ter responsabilidade na regulamentação dos produtos farmacêuticos de uso humano e justificar como essa associação trará uma contribuição ou benefício ao ICH<sup>29</sup>.

Além desta comprovação, duas regras também se destacam: caso uma autoridade seja membro de outra RHI, a qual é observadora do ICH, haverá uma sobreposição de observadores, sendo esperado que a agência submeta sua solicitação para tornar-se membro assim que tiver cumprido os requisitos para tal. Se uma autoridade que for membro de uma RHI, a qual é membro do ICH, a candidatura como observadora poderá somente ser aceita se a agência em questão considerar desassociar da RHI que participa ou que a RHI se comprometa a se desligar do ICH em 2 (dois) meses da admissão da agência como observadora (ou ainda, neste caso, alterar a representação da região no ICH)<sup>31</sup>.

Os observadores terão alguns direitos estabelecidos por regra, como participar das reuniões de Assembleia (porém sem direitos a votos) e ser representado por uma pessoa designada da agência e seu suplente. Há também o benefício de indicar experts para participação nos grupos de trabalho, de acordo com o estabelecido no Artigo 17.2 e 17.3<sup>29</sup>.

Já como membro regulador, acabam tendo requerimentos adicionais e que demandam mais trabalho, como as mencionadas anteriormente sobre a participação em reuniões da Assembleia. O desafio que fica para os membros é de fato a implementação dos guias. De acordo com o mencionado, a implementação dos guias de nível 1 são mandatórias para o

aceite de associação como membro, além de afirmar o compromisso de implementar todos os guias de nível 2 em 5 (cinco) anos após a aprovação de sua entrada.

Porém acaba-se tornando um pouco mais vantajoso, pois terá direito a voto na Assembleia, o que é um fato fundamental para conseguir guiar possíveis decisões em conjunto para defesa dos interesses e opiniões da agência e setor regulado.

Além disso, outro fator relevante é que na associação de um membro regulador é cobrada uma taxa de CHF (franco suíço) 20.000<sup>32</sup>, o que corresponde na cotação atual de aproximadamente R\$120.000. Embora de relevância menor, encara-se como uma possível barreira para agências regulatórias com maturidade de nível baixo de pequenos países com pouca regulação do mercado, pois outras prioridades podem ser estabelecidas que não o ingresso no ICH.

É notável portanto que os requerimentos impostos podem ser um empecilho para associação de qualquer agência regulatória ao ICH, principalmente no que tange à implementação dos guias. Esta não é uma tarefa fácil, considerando que cada agência pode ter suas particularidades em questão de legislação nacional. Isto pode ter impacto direto no setor regulado e no mercado farmacêutico, uma vez que se tem que garantir que a implementação ocorra com uma avaliação do impacto regulatório bem estabelecida para que estas mudanças não afetem o setor como um todo e a disponibilidade do fornecimento de medicamentos para a população.

Além do mais, deve-se haver um planejamento prévio para o ingresso no ICH, pois há diversas barreiras que devem ser superadas para que a implementação ocorra. A dificuldade pode estar pautada em uma deficiência na regulação do mercado, em requerimentos muito distintos dos preconizados pelos guias, em um impacto regulatório muito alto (embora estes fatores possam estar em alguns casos correlacionados entre si) ou até mesmo uma resistência do setor às mudanças.

### **3.1 Internacionalização da Anvisa, seus benefícios e a conseqüente trajetória do ingresso da agência ao ICH até os dias atuais.**

A Anvisa é a agência regulatória oficial do Brasil e foi fundada a partir da promulgação da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, a qual define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, substituindo a então extinta Secretaria de Vigilância Sanitária<sup>33</sup>.

Desde sua criação, há a previsão nesta lei no inciso XXIII do Artigo 7º, de que esta agência deve “fomentar o desenvolvimento de recursos humanos para o sistema e a cooperação técnico-científica nacional e internacional”. Também destaca-se o disposto no Artigo 32.A: “A Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá, mediante celebração de convênios de cooperação técnica e científica, solicitar a execução de trabalhos técnicos e científicos, inclusive os de cunho econômico e jurídico, dando preferência às instituições de ensino superior e de pesquisa mantidas pelo poder público e organismos internacionais com os quais o Brasil tenha acordos de cooperação técnica”<sup>33</sup>.

Consequentemente, desde sua fundação há um setor específico dentro da agência para tratar especificamente de relações internacionais, visando criar relações com similaridade às suas competências. Diversas reestruturações e mudanças de nomenclatura foram realizadas (como GGREL – Gerência-Geral de Relações Internacionais, NAINTE – Núcleo de Assessoramento em Assuntos Internacionais)<sup>34</sup>, sendo que hoje a área é denominada como AINTE – Assessoria de Assuntos Internacionais<sup>35</sup>.

Divide-se em três os focos de trabalho desta área, os quais são a celebração de instrumentos de cooperação técnica bilateral, multilateral ou regional, acordos de confidencialidade e projetos de cooperação<sup>36</sup>. Todos eles têm importância estratégica para o desenvolvimento internacional da agência, promovendo um avanço de cunho técnico-científico e alinhado com um dos objetivos fundamentados na Lei de criação da Anvisa.

Considera-se que estes movimentos promovem a convergência regulatória, destacando inúmeros benefícios por meio desta ação. Uma vez que há o alinhamento de requerimentos regulatórios, sem a perda da soberania nacional ou poder regulatório<sup>37</sup>, sobressai o benefício de permitir o desenvolvimento de indústrias nacionais brasileiras e da economia do setor farmacêutico, pela possibilidade e maior facilidade de inserção em

diferentes mercados estrangeiros<sup>38</sup>. Considera-se então este fato um promotor do desenvolvimento industrial<sup>39</sup>.

Além do mais, permitindo que as empresas atinjam outros mercados, há uma evolução na escala de produção dos medicamentos devido à maior demanda, o que torna os custos com produção menores. Isto leva a alguns fatores importantes: os custos fixos conseguem se diluir e representar uma parte menor do custo total e os custos de uma empresa atuando em larga escala tem um peso menor com Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) comparado a que atua em baixa escala. Promove-se então uma maior competitividade no mercado nacional e internacional por redução do valor do produto final e possibilita maiores investimentos em inovação<sup>40</sup>.

Portanto, fica evidente as ações objetivando a participação em diferentes fóruns de cooperação e justificado o investimento de tempo e dinheiro por parte da Anvisa no envolvimento e comprometimento com diversos grupos internacionais.

As discussões acerca do ingresso da Anvisa no ICH iniciaram-se em 2009, com o convite da iniciativa em convidar agências fora da região do ICH para participarem do GCG – Grupo de Cooperação Global<sup>34,38</sup>. Durante os três próximos anos a Anvisa participou deste grupo, deliberando ao final a sua retirada pois acreditava não ser vantajoso pois os benefícios trazidos eram mínimos, uma vez que não tinha poder de opinar na elaboração dos guias ou persuasão nas decisões tomadas pelo ICH<sup>34</sup>.

O ICH passou por uma reestruturação finalizada em 2015<sup>11</sup>, com diversas mudanças organizacionais, permitindo que houvesse diferenciação no ingresso entre membros e observadores<sup>41</sup> e um maior poder de decisão para as agências membros da iniciativa. Rumores em 2013 já eram comentados sobre uma possível reestruturação, o que fez com que, aliado ao objetivo de participação em fóruns mais estratégicos, a Anvisa se reaproximasse e refletisse sobre o possível reingresso no ICH<sup>34</sup>.

No final de 2015, foi formalmente aceito o pedido de associação como observador pela Anvisa e a primeira reunião da Assembleia com a participação da agência foi realizada<sup>42</sup>. Cumprido os requerimentos para ingresso como membro (os quais serão aprofundados no

que tange à implementação dos guias no **Tópico 3.2.1** desta discussão), durante Assembleia realizada no dia 9 de novembro de 2016, a Anvisa passa a integrar a iniciativa como membro regulador. A partir de então, conforme se discutirá com maiores detalhes no **Tópico 3.2.2**, o compromisso de implementação em 5 (cinco) anos de alguns guias de farmacovigilância, pesquisa clínica e formato de submissão regulatória foi firmado, tendo como prazo máximo até 2021 para finalização dos trabalhos<sup>43</sup>.

Em 2016, também houve avaliação por parte da Anvisa para uma possível candidatura ao comitê gestor do ICH<sup>38</sup>, plano este que foi aprovado em reunião da Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL) em julho de 2019 e avaliada pelo ICH e aprovada em novembro do mesmo ano<sup>21</sup>.

O mandato da Anvisa está válido até a presente data, vigorando até o ano de 2021. Neste período, a nova função permite que a agência tenha um papel decisório mais relevante, contribuindo ainda mais para a convergência regulatória brasileira às melhores práticas e podendo opinar sobre proposições de novos temas, seleção de novos membros, entre outras atividades<sup>43</sup>.

Toda a trajetória está apropriadamente esquematizada na **Figura 5**.

**Figura 5** – Trajetória da Anvisa no ICH até sua efetivação como membro do comitê gestor.

## Trajetória da Anvisa no ICH



Fonte: autoria própria.

### 3.2 Realidade atual das indústrias presentes em solo brasileiro e impacto da entrada da Anvisa no ICH na regulamentação

Antes de entrar em uma análise sobre o impacto na regulamentação, é necessário contextualizar o cenário das indústrias farmacêuticas brasileiras.

Há uma divisão clássica de origem de capital das indústrias farmacêuticas brasileiras<sup>44</sup>, que compreende em indústrias nacionais, firmadas em solo brasileiro com capital nacional e as indústrias multinacionais, com matriz em outro país que não o Brasil.

Além disso, ressalta-se que as indústrias nacionais atualmente evoluem cada vez mais no seu processo de internacionalização, por aquisição de empresas estrangeiras ou exportação de medicamentos e insumos para outros países<sup>45</sup>. No que tange ao processo de exportação, comparando ao ano de 2003 ao de 2019, o mercado farmacêutico brasileiro evoluiu em 37,77% sua participação na exportação de produtos farmacêuticos<sup>44</sup>.

Isto também pode ser correlacionado ao crescimento da relevância do Brasil no mercado farmacêutico mundial em número total de vendas (US\$), onde em 2013 ocupava a 8ª posição, evoluindo para a 7ª em 2018 e com previsão de ocupar o 5º lugar em 2023<sup>44</sup>.



Estas informações já conseguem comprovar um processo de globalização da indústria farmacêutica brasileira, com necessidades maiores de um alinhamento regulatório que permitem com que produtos fabricados localmente possam atingir outros mercados.

Sabe-se que a promoção deste alinhamento tem alto impacto na legislação de qualquer país que inicie um processo de harmonização ou convergência regulatória. Uma vez considerado isto, os tópicos abaixo analisarão especificamente o impacto na legislação brasileira devido à entrada da Anvisa no ICH, firmado pelo compromisso de implementação de guias de níveis 1, 2 e 3 e o impacto no contexto do mercado farmacêutico, quando aplicável.

### 3.2.1 Implementação de guias de nível 1

Esta categoria contempla os seguintes guias: Q1, Q7 e E6. O **Quadro 3** descreve o assunto dos guias e indica tanto a subdivisão dos guias e revisão atual, aonde aplicável.

**Quadro 3** – Guias de nível 1 do ICH<sup>46,47</sup>

Guias de nível 1 - ICH		
Q1	Q1A(R2)	Teste de estabilidade de novas substâncias e produtos
	Q1B	Teste de estabilidade: teste de fotoestabilidade de novas substâncias e produtos
	Q1C	Teste de estabilidade para novas formas farmacêuticas
	Q1D	Modelos por agrupamento e matrização para testes de estabilidade de novas substâncias e produtos
	Q1E	Avaliação de dados de estabilidade
	Q1F*	Dados de estabilidade de embalagem para pedidos de registro em zonas climáticas III e IV
Q7	Guia de boas práticas de fabricação para insumos farmacêuticos ativos	
E6(R2)	Boas práticas clínicas	

\* Foi retirado como um guia ICH válido em junho de 2006.

Fonte: autoria própria

Atualmente, todos os membros fundadores e permanentes implementaram o Guia ICH Q1 e Q7<sup>48</sup>. Para o E6, ainda um membro regulador está em processo de implementação (MFDS – Agência regulatória da República da Coreia)<sup>46,48</sup>.

Em relação à implementação pela Anvisa, abaixo encontra-se um breve histórico do processo de incorporação de todos estes guias, bem como um foco mais detalhado na incorporação dos conceitos do Guia ICH Q1, ICH Q7 e ICH E6 frente ao disposto na regulamentação sobre o tema.

### **3.2.1.1 ICH E6 (boas práticas clínicas)**

Anterior à entrada da Anvisa no ICH, a regulamentação que dispunha sobre a avaliação e condução de estudos clínicos em medicamentos e dispositivos médicos no país era a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 39/2008. Esta avaliação já era dirigida com foco no delineamento do estudo, avaliando também se o protocolo estava em conformidade com as boas práticas clínicas (BPCs). Nesta resolução, a avaliação das BPCs era pautada nas diretrizes estabelecidas pelo Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas, elaborados através de trabalhos da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) da OMS<sup>49</sup>.

Em 2015, houve a proposta de revisão da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 39/2008, culminando na publicação da RDC que está em vigência atualmente, a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9/2015, aplicável à medicamentos. Um dos objetivos desta revisão foi harmonizar a legislação com diretrizes internacionais, de modo a garantir uma maior previsibilidade de avaliação de ensaios clínicos no país<sup>50</sup>, pois um dos pontos levantados era que a normativa de 2008 carecia de harmonização internacional<sup>51</sup>. Instaurou-se, desta forma, um grupo de trabalho (GT) para elaboração da norma, o qual foi considerada e analisada diversas regulamentações de outras agências como FDA, EMA, Health Canada, COFEPRIS e TGA, entre uma variedade de outros pontos relevantes que a nova regulamentação deveria compreender.

Considerando que a normativa foi publicada em fevereiro de 2015, prévia ao ingresso da Anvisa como observador no ICH, os conceitos trazidos no ICH E6 (na época, em sua primeira revisão) não eram requerimentos obrigatórios de incorporação. Apesar disso, observando a

meta da revisão e possivelmente visando à estratégia internacional da agência, inseriu-se um dispositivo § 1º do Artigo 71 e na definição de BPC mencionando que as boas práticas devem estar de acordo com o E6<sup>52</sup>.

Após a publicação da norma, avaliações independentes junto ao setor via entidades representativas das indústrias também foram desempenhadas extensivamente em 2015.

Nesta avaliação preliminar, de maneira geral, a harmonização foi considerada positiva pelo setor, ressaltando somente que os pontos críticos se relacionavam à normativas referentes ao Conselho Nacional de Saúde (CNS)<sup>53</sup>.

Em novembro de 2016, o ICH publicou um adendo ao guia E6(R1), uma vez que os ensaios clínicos desde a publicação da primeira revisão (em 1998) evoluíram substancialmente no que tangem às capacidades tecnológicas e complexidade dos estudos<sup>54</sup>. Como esta revisão impactaria diretamente nas atividades de pesquisa clínica no país, a Anvisa optou pela não adoção imediata do adendo, submetendo para consulta pública para avaliação do impacto no setor nos meses de agosto a setembro de 2017<sup>55</sup>.

Após avaliação das contribuições, determinou-se um período de 2 (dois) anos para que os envolvidos com a condução de estudos clínicos seguissem as recomendações estabelecidas na revisão do E6, a partir de 2018<sup>56</sup>. Assim, em dezembro de 2019 a Anvisa publicou um informe, por meio de sua Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC), promulgando a exigência do Guia ICH E6(R2) nas inspeções de BPC a partir daquela data<sup>57</sup>.

Em novembro de 2019, o comitê gestor do ICH aprovou a elaboração de uma nova revisão do guia [ICH E6(R3)] para abarcar a evolução na complexidade dos estudos clínicos, tendo como principal ponto a incorporação de boas práticas para estudos clínicos não tradicionais (a exemplo de estudos pragmáticos e descentralizados). Durante seminário internacional realizado para promover a discussão entre diversos *stakeholders* afetados pelo E6(R3) (agências reguladoras, investigadores clínicos, associações de pacientes, etc), um dos principais objetivos ressaltados foi que a revisão do guia traga conceitos que se mantenham relevantes conforme a tecnologia e novos desenhos de estudos clínicos avancem<sup>58</sup>.

Recentemente, a título de informação, em setembro de 2020 a Anvisa publicou dois guias para complemento da harmonização do Guia ICH E6(R2), o nº 35, de inspeção em centros de ensaios clínicos, e o nº 36, de inspeção em patrocinadores e organizações representativas de pesquisa clínica.

Futuramente, é esperada uma possível revisão da RDC nº 9/2015 para abarcar a evolução na complexidade dos estudos, porém atualmente não está pautado na agenda regulatória estipulada pela agência para o período de 2017-2020<sup>59</sup>.

Com o propósito de sumarizar as informações apresentadas e contextualizá-las no impacto desta harmonização, a globalização dos estudos clínicos tem sido cada vez mais frequente<sup>60</sup>, podendo ser citado alguns dos benefícios como um custo baixo de realização de um ensaio em determinado país ou uma diversidade demográfica de alta relevância<sup>61</sup>.

Aliado a este fato, toda a trajetória de harmonização da regulamentação local com os conceitos internacionalmente adotados e estabelecidos pelo ICH e incorporados globalmente pelos membros permitiram que os envolvidos na condução de estudos clínicos em centros internacionais pudessem considerar o Brasil como um país apto a receber diversos estudos clínicos.

Além disso, é extremamente importante ressaltar que uma convergência com requisitos regulatórios internacionais caminha com o desenvolvimento da indústria nacional. Neste caso, observa-se que medicamentos desenvolvidos localmente podem ter uma maior facilidade de inserção em mercados estrangeiros justamente pelo estudo desenvolvido já estar alinhado às BPCs e permitir que o protocolo também seja aplicado em centros internacionais.

### **3.2.1.2 ICH Q7 (boas práticas de fabricação para insumos farmacêuticos ativos)**

Durante Consulta Pública (CP) para a avaliação da proposta da referida resolução, disponibilizada em 2012 por meio da CP nº 14 deste mesmo ano (a qual trazia a proposta de resolução que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos), foram realizadas diversas contribuições do setor regulado para harmonização de diversos conceitos trazidos pelo ICH Q7. Como resultado esperado desta CP, um dos principais pontos

para alcançar em consequência da publicação e implementação da proposta era a harmonização com o Q7<sup>62</sup>.

Oficialmente, a harmonização da legislação brasileira com o Guia ICH Q7 foi trazida pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 69/2014<sup>47</sup>, publicada em dezembro de 2014<sup>63</sup>. Embora avaliações independentes pelo setor via entidades representativas das indústrias apontem um certo grau de desalinhamento, é aplicável o conceito de implementação do guia pois não necessariamente representa que o Guia deve ser adotado na íntegra<sup>20</sup>.

Em relação ao impacto, o setor produtivo considerou a implementação como favorável, e, de fato, ao analisar-se o cenário brasileiro na época até os dias atuais, vê-se uma dependência muito grande das indústrias fabricantes de medicamentos com as farmoquímicas internacionais, principalmente de insumos oriundos da China e Índia<sup>64</sup> (atualmente com suas autoridades regulatórias participantes do ICH). Sabendo que um desalinhamento entre normas internacionais sempre é uma barreira para a importação de produtos (sejam insumos ou acabados) devido ao fabricante ter que atender requisitos muitas vezes específicos somente de um mercado, é compreensível que uma harmonização traga mais benefícios do que desvantagens.

Um exemplo desta discussão pode ser visualizada na prática: atualmente, com a publicação da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 362/2020, todos os fabricantes internacionais de IFAs obtidos por extração vegetal, síntese química, fermentação clássica ou semissíntese devem ter a certificação comprovando o atendimento às boas práticas de fabricação<sup>65</sup>. Considerando o atual cenário de dependência, ter uma norma já harmonizada com guias internacionais garante que todos os fabricantes que asseguram uma qualidade do insumo já estejam em um maior status de conformidade com o preconizado pela legislação brasileira, não sendo este um empecilho grande para o regularização dos IFAs no país, e, conseqüentemente, a disponibilização de novos medicamentos no Brasil.

### **3.2.1.3 ICH Q1 (estabilidade)**

Em se tratando de estabilidade de medicamentos, prévio ao ingresso do ICH como observador, o arcabouço regulatório brasileiro para estabelecer regras aos estudos de estabilidade era composto pelas seguintes normativas:

- Resolução - RE nº 01/2005 – a qual determinou a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade em produtos farmacêuticos<sup>66</sup>;
- Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 45/2012 – a qual dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos<sup>67</sup>;
- Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 8/2001 – a qual traz alguns conceitos de estabilidade para Concentrado Polieletrólítico para Hemodiálise (CPHD)<sup>68</sup>;
- Instrução Normativa – IN nº 4/2007 – a qual determinou a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade para medicamentos dinamizados<sup>69</sup>;
- Guia para realização de estudos de fotoestabilidade<sup>70</sup>.

Com a publicação da RE nº 01/2005 e a RDC nº 45/2012, considerando o plano de implementação dos guias do ICH, a Anvisa já considerava os guias ICH Q1A a Q1E implementados<sup>47</sup>. A RE nº 01/2005 trazia requerimentos amplos para os testes de estabilidade [ex: informações requeridas no protocolo e relatório, condições de estudo conforme forma farmacêutica, embalagem e tipo de estudo (longa duração ou acelerado), frequência de testes, seleção de lotes, etc), sem trazer um aprofundamento quanto a estes temas gerais. Além do mais, visto o Brasil estar localizado na zona climática IVb (conforme preconizado pela OMS, temperatura de 30°C e umidade relativa de 75%), a agência utilizava este fato para fundamentar requerimentos mais rígidos em relação ao ICH, o que, por conta do conceito de implementação, estaria parcialmente justificado pois não há necessidade de adotar o guia na íntegra.

Embora já fosse considerado implementado, havia uma necessidade de um aumento da previsibilidade e clareza dos requerimentos e uma melhoria no estoque regulatório difuso sobre o tema. Portanto, decidiu-se por criar uma normativa única que contemplasse todos os requerimentos para estabilidade de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos<sup>71</sup>. Esta previsão veio por meio da Consulta Pública nº 452/2017<sup>72</sup>.

Diversas contribuições foram realizadas no sentido de trazer um maior alinhamento do texto ao que é disposto nos guias do ICH Q1 (harmonização de definições, requerimento de estudo de degradação forçada em IFA, avaliação estatística em todos os estudos de longa duração, etc)<sup>73</sup>.

De acordo com o relatório de análise das contribuições, o setor se manifestou relatando que a nova regulamentação criaria novas obrigações (a exemplo de estudo de estabilidade de acompanhamento ter que ser realizada no país), bem como afetaria a parte de infraestrutura (equipamentos para análise, aquisição de câmaras climáticas, sistemas computadorizados específicos – o que gera necessidade de novas validações, qualificações e treinamentos) e pessoal (contratação de recurso humano especializado e ampliação de pessoal). Concluiu-se, assim, que o impacto da norma seria negativo para o setor regulado<sup>74</sup>.

Após análise das contribuições e publicação da minuta final para deliberação em DICOL, foram realizadas diversas alterações ao longo do texto da norma não somente para um maior alinhamento aos guias, mas também objetivando minimizar os impactos ao setor. Portanto, após aprovação da Diretoria Colegiada, em novembro de 2019 foi publicada a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 318/2019<sup>75</sup>.

Embora a Anvisa considerasse estes guias harmonizados desde as normativas anteriores à RDC nº 318, mesmo com a publicação de uma nova normativa, ainda há alguns requerimentos que são específicos para o Brasil e que permanecem justificados devido às condições de temperatura e umidade não previstas durante a elaboração dos guias do ICH<sup>71</sup>.

Devido a um impacto principalmente no que tange à infraestrutura, é possível concluir que indústrias nacionais de menor porte terão mais dificuldades na adaptação de requerimentos mais específicos da norma do que indústrias multinacionais. Isto se dá pelo fato de que estudos de longa duração para as indústrias multinacionais com a finalidade de suportar um registro ou pós-registro podem ser realizados no exterior, não necessitando de grandes investimentos das afiliadas em infraestrutura local para comprovação dos requisitos de estabilidade. Porém, é necessário lembrar que estes produtos importados devem ainda ter o controle de qualidade para fins de liberação nacionalizado, conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 10/2011<sup>76</sup>.

### 3.2.2 Implementação de guias de nível 2

De acordo com o ICH, são considerados guias de níveis 2 os apresentados no **Quadro 4**.

**Quadro 4** – Guias de nível 2 do ICH

Guias de nível 2 - ICH	
<b>E2A</b>	Gerenciamento de dados clínicos de segurança: definições e padrões para relatórios expedidos
<b>E2B</b>	Gerenciamento de dados clínicos de segurança: elementos de dados para transmissão de relatórios de casos individuais de segurança
<b>E2D</b>	Gerenciamento de dados de segurança pós-aprovação: definições e padrões para relatórios expedidos
<b>M1</b>	MedDRA – Dicionário médico para atividades regulatórias
<b>M4</b>	Documento Técnico Comum

Fonte: autoria própria.

Dentre estes guias, considera-se que todos estão ao menos em fase de implementação ou implementados a partir da publicação das respectivas resoluções e/ou guias apresentadas no **Quadro 5**.

**Quadro 5** – Incorporação dos guias de nível 2 do ICH na regulamentação brasileira

Guia ICH	Correspondente na regulamentação brasileira	Emenda da normativa brasileira
<b>E2A</b>	RDC nº 9/2015 e manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos	RDC nº 9/2015: Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
<b>E2B</b>	RDC nº 406/2020 <sup>A</sup> e fase de implementação para adoção do sistema VigiMed <sup>77</sup>	N/A



<b>E2D</b>	RDC nº 406/2020 <sup>A</sup>	Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.
<b>M1</b>	RDC nº 406/2020 <sup>A</sup> , através da adoção da terminologia MedDRA <sup>B</sup>	
<b>M4</b>	Guia nº 24/2019	Guia para organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos

<sup>A</sup> Apesar de publicada em julho de 2020, a vigência da RDC nº 406/2020 está prevista para final de outubro do mesmo ano (90 dias após a publicação)<sup>78</sup>.

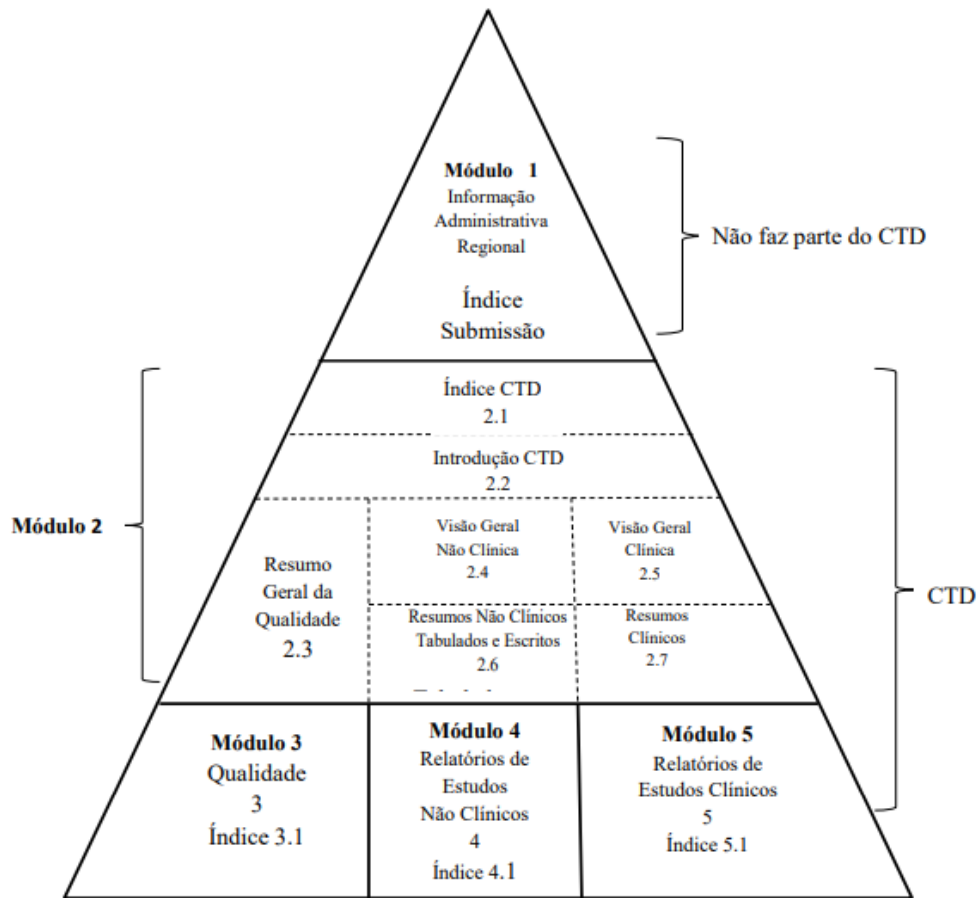
<sup>B</sup> Trazida pela versão 23.0 a tradução dos termos para português brasileiro, oficializada em março/2020.

Fonte: autoria própria.

Em especial, ressalta-se o Guia ICH M4, que traz uma estrutura e formato para organização do dossiê regulatório para fins de submissão de registro e pós-registro de medicamentos, chamado de CTD.

O CTD é dividido em **5 módulos**, sendo o **módulo 1** específico para documentações administrativas regionais, o **módulo 2** um resumo dos documentos técnicos de qualidade, segurança e eficácia, o **módulo 3** a documentação de qualidade, o **módulo 4** os relatórios de estudos não-clínicos e, por fim, o **módulo 5**, sobre os relatórios dos estudos clínicos<sup>79</sup>. A organização está detalhada na **Figura 6**<sup>79</sup>.

**Figura 6** – Divisões da organização de dossiê por meio da estrutura CTD



Fonte: Guia nº 24/2019 - Anvisa

Promover uma harmonização do formato e estrutura de submissão de dossiês regulatórios internacionalmente traz alguns benefícios como padronizar a organização do dossiê, otimizando sua análise por parte da agência regulatória e promovendo uma análise mais consistente, permitir um melhor gerenciamento do ciclo de vida regulatório do produto e poupar tempo e esforços na preparação de submissões regulatórias<sup>80,81</sup>. Este último fator ainda é controverso, pois ainda é argumentável se a padronização trouxe uma redução de fato em tempo e recursos<sup>82</sup>.

Porém, a adaptação ao formato CTD não é fácil e algumas empresas podem ter dificuldades ao longo do processo. Ferramentas de editoração de documentos são muitas vezes necessárias para atender aos requisitos de formatação destes documentos, bem como para seguir as boas práticas de autoria regulatória e garantir uma publicação correta de um documento.

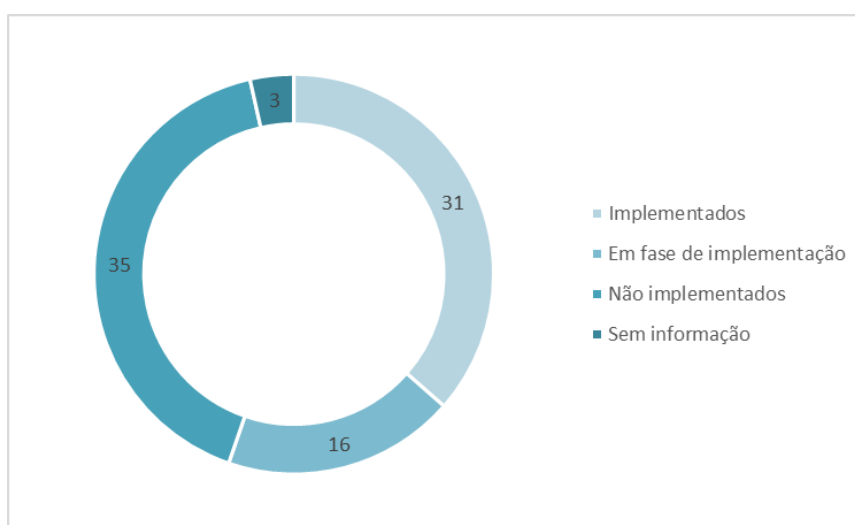
Mesmo com a implementação e consequente publicação do Guia nº 24/2019, a adoção deste formato ainda é opcional<sup>79</sup>.

### 3.2.3 Implementação de guias de nível 3

há até a presente data 86 documentos implementados, em fase de implementação ou ainda não implementados no Brasil, considerando os guias e os documentos de perguntas e respostas disponíveis para estes guias<sup>83</sup>.

A **Figura 7** foi gerada através de dados trabalhados disponíveis na página do ICH<sup>83</sup> e apresenta um gráfico demonstrando o status de implementação dos guias de nível 3 até a presente data.

**Figura 7** – Status de implementação dos guias de nível 3



Fonte: autoria própria

Dentre os que estão implementados, a maioria são relacionadas à segurança e eficácia e foram incorporados na legislação brasileira através do roteiro de análise de eficácia e segurança para avaliação de registro de medicamentos sintéticos<sup>84</sup> e do guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos<sup>85</sup>.

De acordo com informações fornecidas pela Anvisa através do evento 9º Diálogos Regulatórios Internacionais<sup>86</sup>, realizado no mês de maio de 2020, a agência tem participação nos EWGs de revisão ou elaboração de 22 guias de qualidade, segurança, eficácia e multidisciplinar.

#### **4. Conclusão**

Com o compromisso firmado de implementação de todos os guias, é esperado que haja diversas mudanças no cenário regulatório atual. Impactos de revisões e elaborações de novos guias estão sendo constantemente avaliados com o setor via consulta dirigida, a exemplo recente do Edital de Chamamento nº 7/2020 para contribuições ao Guia ICH M7(R2) e seus documentos relacionados<sup>87</sup>. Ademais, há uma transparência no processo, por meio de apresentações anuais promovidas pela Anvisa para discussão do tema, o que garante uma maior previsibilidade nas possíveis mudanças futuras.

Toda a avaliação de impacto regulatório é realizada junto a todos os *stakeholders* envolvidos e, pela experiência internacional das matrizes, as indústrias multinacionais hoje estão mais familiarizadas aos requerimentos trazidos por diversos guias do ICH, sendo o peso para este tipo de indústria menor do que comparada às nacionais.

Atualmente, as empresas nacionais estão se internacionalizando, tendo como representantes gigantes do setor que objetivam alcançar novos mercados, com total capacidade técnica e econômica para se adaptarem ao contexto regulatório futuro. Empresas nacionais menores terão dificuldades de implementação de determinados guias, porém, cabe à Agência a avaliação de vigência e transitoriedade de normas para permitirem que indústrias de menor porte consigam se adaptar a um cenário mais desafiador.

A tendência futura é de um país com uma alta regulamentação devido a um nível mais elevado de maturidade da própria Anvisa, com um grau elevado de convergência regulatória entre agências membros do ICH e confiabilidade regulatória de suas decisões, garantindo assim medicamentos de qualidade, seguros e eficazes.

## 5. Referências

1. World Health Organization. WHO | Sustainable Development Goals (SDGs). [https://www.who.int/mental\\_health/suicide-prevention/SDGs/en/](https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/SDGs/en/) doi:10.1016/B978-0-12-802812-4.00015-1.
2. World Health Organization. Sustainable development goals - Overview. [https://www.who.int/health-topics/sustainable-development-goals#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/sustainable-development-goals#tab=tab_1) doi:10.14512/gaia.28.2.1.
3. World Health Organization. Sustainable development goals - SDG 3 targets. [https://www.who.int/health-topics/sustainable-development-goals#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/sustainable-development-goals#tab=tab_2) doi:10.14512/gaia.28.2.1.
4. World Health Organization. Essential medicines and health products - Regulatory system strengthening. <https://www.who.int/medicines/regulation/rss/en/>.
5. Preston, C. & Pan American Health Organization (PAHO). Stakeholder Engagement on ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice – Day 2. 40 (2020).
6. World Health Organization. Essential medicines and health products - WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. [https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking\\_tool/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/) doi:10.4103/0976-500x.124434.
7. Guzman, J., O’Connell, E., Kikule, K. & Hafner, T. The WHO Global Benchmarking Tool: A game changer for strengthening national regulatory capacity. *BMJ Glob. Heal.* **5**, 1–5 (2020).
8. Luigetti, R., Bchmann, P., Cooke, E. & Salmonson, T. Collaboration, not competition: developing new reliance models. *WHO Drug Inf.* **30**, 558–566 (2016).
9. WHO. Regulatory harmonization: The International Generic Drug Regulators Pilot. *WHO Drug Inf.* **28**, 3–10 (2014).
10. Gomes, C. H. Promoção de Convergência Regulatória pela Anvisa. <http://www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/PDF/cbtc/anvisa-cammila-horta.pdf>
11. ICH. About ICH - History. *ich.org* <https://www.ich.org/page/history>.

12. Reggi, V. Medicines Regulatory Harmonization: International Collaboration as a Key to Improve Public Health. *Med. Access @ Point Care* **1**, maapoc.0000001 (2017).
13. U.S. Food & Drug Administration. Regulatory Harmonization and Convergence. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/international-activities/regulatory-harmonization-and-convergence> (2019).
14. ICH. Overview of ICH. (2020). [https://admin.ich.org/sites/default/files/2020-06/OverviewOfICH\\_2020\\_0605\\_0.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2020-06/OverviewOfICH_2020_0605_0.pdf)
15. ICH. About ICH - Mission: Harmonisation for Better Health. *ich.org* <http://www.ich.org/about/mission.html>.
16. ICH. Organisation of ICH. *ich.org* <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich.html>.
17. ICH. Assembly. *ich.org* <https://www.ich.org/page/assembly>.
18. ANVISA. 7ª Reunião Diálogos Regulatórios Internacionais. (2019).
19. ICH. Members & Observers. <https://www.ich.org/page/members-observers>
20. ICH. *Rules of Procedure of the Assembly*. vol. 1 0–47 (2019).
21. Ascom/ANVISA. Anvisa conquista vaga no Comitê Gestor do ICH. *anvisa.gov.br* [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich/219201?p\\_p\\_auth=vTRFB6jj&inheritRedirect=false#:~:text=Mandato,do Comitê Gestor do ICH.](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich/219201?p_p_auth=vTRFB6jj&inheritRedirect=false#:~:text=Mandato,do Comitê Gestor do ICH.) (2019).
22. ICH. Management committee. *ich.org* <https://www.ich.org/page/management-committee> doi:10.1109/IIRW.2017.8361199.
23. ICH. Coordinators. *ich.org* <https://www.ich.org/page/coordinators>.
24. ICH. Working Groups. *ich.org* <https://www.ich.org/page/working-groups>.
25. ICH. Process of Harmonisation. *ich.org* <https://www.ich.org/products/process-of-harmonisation.html>.
26. ICH. Formal ICH Procedure. *ich.org* <https://www.ich.org/page/formal-ich-procedure>.
27. ICH. Revision Procedure. *ich.org* <https://ich.org/page/revision-procedure>.
28. ICH. ICH Guidelines. <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>.

29. ICH. *Articles of Association*. vol. 1 0–47 (ich.org, 2019).
30. ICH. *Rules of Procedure of the Management Committee*. vol. 1 0–25 (ich.org, 2020).
31. ICH. ICH observer application form for legislative or administrative authorities referred to in Article 17(1)(a). 3.
32. ICH. *2019 ICH Membership Fees*. [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-08/ICH2019\\_Membership\\_Fees\\_Approved\\_by\\_ICH\\_Assembly\\_2018\\_1114.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-08/ICH2019_Membership_Fees_Approved_by_ICH_Assembly_2018_1114.pdf) (2019).
33. Casa Civil da Presidência da República. *Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999*. 1–15 (planalto.gov.br, 1999).
34. Pereira, P. O. Análise da atuação internacional da Anvisa na perspectiva de seu corpo técnico e gerencial. (Fundação Oswaldo Cruz, 2014).
35. Anvisa. *Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018*. 1–195 (anvisa.gov.br, 2018).
36. Anvisa. Cooperação Internacional. <http://portal.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/cooperacao>.
37. Anvisa. Convergência Regulatória. <http://portal.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria>.
38. Tagliari, P. O. P. A atuação da ANVISA em fóruns estratégicos de medicamentos: ICH, IPRF, PIC/s e OMS. 1–22 (2016).
39. Porto, R. A. Desafios e Estratégias adotadas pela ANVISA para promover a convergência regulatória internacional e facilitar a inserção de produtos brasileiros em mercados de interesse. 1–17 (2016) doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
40. Fiani, R. A convergência regulatória internacional de medicamentos e o desenvolvimento da indústria brasileira. *Cent. Bras. Relações Int.* 1–17.
41. Lindstrom-Gommers, L. & Takanashi, F. Overview of ICH and its reform. 1–19 (2016).
42. Ascom/ANVISA. Anvisa se consolida como autoridade reguladora observadora do ICH. [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-se-consolida-como-autoridade-reguladora-observadora-do-ich/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-se-consolida-como-autoridade-reguladora-observadora-do-ich/219201/pop_up?inheritRedirect=false) (2015).

43. Ascom/Anvisa. Anvisa é novo membro do ICH. 1–2 (2019).  
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-e-novo-membro-do-ich>
44. Sindusfarma. *Relatório Anual de Atividades - 2019*.  
[https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/RAA\\_2020\\_pdf\\_01mar20.pdf](https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/RAA_2020_pdf_01mar20.pdf) (2019).
45. Teixeira, A. A Indústria Farmacêutica no Brasil: um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos. (Univerisdade Estadual Paulista, 2014).
46. ICH. Efficacy Guidelines. *ich.org* <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
47. ICH. Quality Guidelines. *ich.org* <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
48. ICH & Centre for Innovation in Regulatory Science. *2019 Project Report: Monitoring the adequacy of implementation and adherence to International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines*. (2019).
49. Anvisa. *Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 39, de 5 de junho de 2008*. (2008).
50. Sobral, F. Novo Marco Regulatório da Pesquisa Clínica. 1–20 (2015).
51. Anvisa. *Justificativa da Consulta Pública nº 65/2014*.  
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2551445/Justificativa+da+CP+65+-+2014/3ca0212d-8f0f-416a-a608-01cda28b1ecf> (2014).
52. Anvisa. *Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015*. *Diário Oficial da União* vol. DOU nº 41 1–25 (2015).
53. Abifina *et al.* Comparativo entre a RDC nº 9/2015 e o guia ICH E6. 1–8 (2015).
54. ICH. *Final Concept Paper - Addendum for ICH E6: Guideline for Good Clinical Practice*.  
[https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Concept\\_Paper\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Concept_Paper_0.pdf) (2014).
55. Ascom/ANVISA. Participe do questionário sobre o Adendo ao Guia E6 do ICH.  
[http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU&p\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_groupId=219201&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_urlTitle=participe-do-questionario-sobre-o-adendo-ao-guia-e6-do-ic](http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_groupId=219201&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_urlTitle=participe-do-questionario-sobre-o-adendo-ao-guia-e6-do-ic) (2017).



56. Ascom/ANVISA. Adendo ao Guia E6 do ICH deve ser implementado em 2 anos. [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/adendo-ao-guia-e6-do-ich-deve-ser-implementado-em-2-anos/219201](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/adendo-ao-guia-e6-do-ich-deve-ser-implementado-em-2-anos/219201) (2018).
57. Copec/Anvisa. *Implementação do adendo ao guia E6 de Boas Práticas Clínicas do ICH*. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492430/INFORME+-+Adendo+ICH+E6/f59e4e6d-677b-495c-9b08-1108a637b483?version=1.0> (2017).
58. Elzarrad, M. K. Stakeholder Engagement on ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice - Day 1. 1–29 (2020).
59. Anvisa. Acompanhamento dos temas - Medicamentos. <http://portal.anvisa.gov.br/2017-2020/medicamentos>.
60. Li, R., Barnes, M., Aldinger, C. E. & Bierer, B. E. Global Clinical Trials Ethics, Harmonization and Commitments to Transparency. *Harvard Public Heal. Rev.* **6**, 1–7 (2015).
61. Peig, D. *et al.* *A importância da pesquisa clínica para o Brasil*. Interfarma <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/a-importancia-da-pesquisa-clinica-para-o-brasil-interfarma.pdf> (2019).
62. Anvisa. *Relatório de análise de contribuições em consulta pública da CP nº 14/2012*. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2559453/RAC%2BCP%2B14-2012.pdf/7cd9b0fc-d037-4a96-9b1f-78b079060294> (2012).
63. Anvisa. Legislação Anvisa - RDC nº 69/2014.
64. GIMED/GGFIS, C. de R. de I. F. A. – C. G. de I. e F. de M. e I. F. –. *Revisão da RDC nº 57/2009 e Programa de inspeções em boas práticas de fabricação em estabelecimentos fabricantes de Insumos Farmacêuticos Ativos internacionais por meio de avaliação de risco*. vol. 2 <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/Relatório+de+AIR+-+CP+682-2019.pdf/1b59efa8-6065-43ac-8894-9fe7390d4591> (2019).
65. Anvisa. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 362, de 27 de março de 2020. *Diário Of. da União* (2020).

66. Anvisa. Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005. *Diário Of. da União* **146**, 1–7 (2005).
67. Anvisa. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012. *Diário Of. da União* **155**, 1–13 (2012).
68. Anvisa. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 8, de 2 de janeiro de 2001. *Diário Of. da União* **7-E**, 1–45 (2001).
69. Anvisa. Instrução Normativa nº 4, de 11 de abril de 2007. *Diário Of. da União* **71**, 1–6 (2007).
70. Anvisa. Resolução - RE nº 398, de 12 de novembro de 2004. *Diário Of. da União* **219**, 1–15 (2004).
71. Anvisa. *Justificativa da Consulta Pública nº 453/2017*. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/Justificativa+-+CP+453-2017/2dc1bb3d-1355-4789-8288-0f4c12668ff5> (2017)  
doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
72. Anvisa. Consulta Pública nº 453/2017. *Diário Of. da União* **249**, 1–28 (2017).
73. Anvisa. Planilha de contribuições da CP nº 453/2017.
74. Anvisa. *Relatório de análise da participação social nº 04/2018*. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/Relatório+de+Análise+da+Participação+Social+RAPS+-+CP+453.pdf/ad8c89d2-447f-41d3-9fa2-2fc5dcdbda97> (2018).
75. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019. *Diário Of. da União* **216**, 1–27 (2019).
76. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 10, de 21 de março de 2011. *Diário Of. da União* 1–6 (2011).
77. Salomon, F. C. R. & Araújo, N. *Boletim de Farmacovigilância nº 6*. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigilância+nº+06/33f0afc5-f188-4bef-9378-14c6a9c6f624> (2020).
78. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. *Diário Of. da União* **144**, 1–12 (2020).

79. Anvisa. Guia para organização do documento técnico comum (ctd) para o registro e pós-registro de medicamentos. 1–36 (2019).
80. Diop, A. Common Technical Document (CTD). *Wiley StatsRef Stat. Ref. Online* (2014) doi:10.1002/9781118445112.stat07008.
81. Molzon, J. A. *Promoting Efficient Reviews - The Influence of the eCTD*. <https://www.diaglobal.org/Tools/Content.aspx?type=eopdf&file=%2Fproductfiles%2F17212%2Fjustina+molzon.pdf> (2009).
82. Jordan, D. An overview of the Common Technical Document (CTD) regulatory dossier. *Med. Writ.* **23**, 101–105 (2014).
83. ICH. ICH Guideline Implementation. *ich.org* <https://www.ich.org/page/ich-guideline-implementation>.
84. Anvisa. Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético. (2019).
85. Anvisa. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. **2**, 1–48 (2013).
86. Santos, G. M. L. Guias do ICH com Participação da Anvisa: Informações. 1–55 (2020).
87. Anvisa. Edital de chamamento nº 7, de 9 de julho de 2020. *Diário Of. da União* **132**, 1–2 (2020).