



Vigilância Sanitária em Debate

ISSN: 2317-269X

INCQS-FIOCRUZ

Costa, Soraya Mileti da; Rito, Priscila da Nóbrega
Análise da legislação sanitária para auxiliar na obtenção e na adequação do
registro de medicamentos destinados às doenças negligenciadas no Brasil
Vigilância Sanitária em Debate, vol. 6, núm. 4, 2018, Outubro-Dezembro, pp. 34-41
INCQS-FIOCRUZ

DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01168>

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570561761005>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

UABEM
redalyc.org

Sistema de Informação Científica Redalyc
Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal
Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Análise da legislação sanitária para auxiliar na obtenção e na adequação do registro de medicamentos destinados às doenças negligenciadas no Brasil

Analysis of sanitary legislation to subsidize the obtainment and adaptation of registration of medicines destined to neglected diseases

Soraya Mileti da Costa

Priscila da Nóbrega Rito*

RESUMO

Introdução: O registro sanitário é um pré-requisito para a comercialização do medicamento no mercado nacional. **Objetivo:** Este manuscrito faz uma análise da legislação sanitária brasileira para auxiliar na obtenção e na adequação do registro de medicamentos destinados às doenças negligenciadas, verificando se as dúvidas e dificuldades, no momento de se montar o dossiê para esta categoria de medicamentos, são dirimidas. **Método:** O desenvolvimento deste artigo baseou-se numa análise crítica das legislações disponíveis no sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, além de compará-las com guias internacionais, somada à prática diária do Setor de Assuntos Regulatórios de um Laboratório Farmacêutico Oficial. **Resultados:** Os dados obtidos demonstraram que não há uma legislação específica para registro e pós-registro de medicamentos destinados às doenças negligenciadas. Assim, percebe-se que há lacunas na legislação aplicável a estes medicamentos, como por exemplo: a ausência de medicamentos de referência no Brasil e a falta de fornecedores de insumos ativos que atendam à legislação vigente, prejudicando a adequação destes registros e a obtenção de novos registros. **Conclusões:** Manter um registro desta classe de medicamento na Anvisa nos dias atuais torna-se um grande desafio, tendo que cada registro ser tratado especificamente junto à agência reguladora.

PALAVRAS-CHAVE: Legislação Sanitária; Medicamentos; Doenças Negligenciadas

ABSTRACT

Introduction: The sanitary registration is a precondition for the commercialization of a medicine in the national market. **Objective:** This manuscript makes a critical analysis of Brazilian sanitary legislation to subsidize the obtainment and adaptation of registration of medicines destined to neglected diseases. **Method:** The development of this article was based on a critical analysis of the legislation available on the website of the National Agency of Sanitary Surveillance (Anvisa). This analysis was compared with international guidelines, in addition to the daily practice of the Regulatory Affairs Sector of an Official Pharmaceutical Laboratory. **Results:** The data obtained showed that there is no specific legislation for registration and post-registration of medicines for neglected diseases. Thus, there are gaps in the legislation applicable to these drugs. The absence of reference drugs in Brazil, and the lack of active ingredient suppliers that comply with current legislation, impairing the adequacy of these registries and obtaining new record are examples of the existing gaps. **Conclusions:** Nowadays, keeping a record of this class of medicine at Anvisa becomes a significant challenge, and each registry must be explicitly treated with the regulatory agency.

Instituto de Tecnologia em
Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz
(Farmanguinhos/Fiocruz), Rio de
Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: prifarm@uol.com.br

Recebido: 28 jun 2018
Aprovado: 30 out 2018

KEYWORDS: Health Legislation; Drugs; Neglected Diseases



INTRODUÇÃO

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) brasileiro é marcado, em 1999, pela sua transição para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), cuja regulamentação ocorreu pela publicação da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro. Esta legislação estabelece à Anvisa a função institucional de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, mediante o controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras¹.

Anteriormente à criação da Anvisa e dos genéricos, os medicamentos limitavam-se a duas categorias: os medicamentos inovadores, com moléculas novas, e os medicamentos similares, que constituem cópias dos medicamentos inovadores sem proteção patentária². Desse modo, os genéricos não constituíram apenas uma nova categoria de produtos perante a Anvisa, uma vez que estabelecem um novo padrão para o desenvolvimento e o registro de medicamentos no país³, mas abriram caminho adicionalmente para seletividade de categorias específicas que demandam requisitos específicos, como os produtos biológicos, fitoterápicos, dentre outros.

A partir de 2003, a Anvisa equiparou os medicamentos similares aos genéricos, ao exigir testes de bioequivalência para o registro destes medicamentos de marca. Este fato teve impacto na atuação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO), que enfrentaram desafios no processo de adequação à exigência de realização de estudos de bioequivalência para o registro de medicamentos genéricos e similares, inclusive os já registrados, fato que é agravado pelo processo licitatório de aquisição de insumos farmacêuticos ativos⁴. Os medicamentos para doenças negligenciadas sofreram impacto direto de tal medida regulamentar para adequação de seus registros, afinal estes medicamentos podem ser registrados como novos, genéricos e similares, em função de suas características terapêuticas, do seu insumo farmacêutico ativo e de sua forma farmacêutica. Atualmente, em 2018, a legislação que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, é a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 200, de 26 de dezembro de 2017⁵; e a RDC nº 73, de 17 de abril de 2016⁶, é a normativa que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos. Estas legislações, no momento, de uma maneira geral, contemplam o registro e o pós-registro dos medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil.

As doenças negligenciadas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são designadas como negligenciadas em maior ou em menor grau, em função das seguintes peculiaridades inerentes: as pessoas afetadas normalmente vivem em áreas rurais remotas; o investimento é incipiente em pesquisa e desenvolvimento; há falta de ferramentas de controle apropriadas; a

carga das doenças é precariamente registrada e há dificuldade de gerenciamento do diagnóstico, tratamento e acompanhamento⁷. Porém, utilizando um conceito mais atual, deve-se tratar de “população negligenciada” e não mais de “doença negligenciada”, afinal a questão do acesso a medicamentos não mais se restringe a países de baixa renda nem a um escopo limitado de doenças⁸.

Uma das ações do governo brasileiro de atenção à saúde é o fomento à produção pública de medicamentos, no sentido de resgatar os LFO como patrimônio nacional, destacando a importância da soberania tecnológica a fim de minimizar a dependência do país, garantindo assim a segurança nacional. Os LFO agem não apenas na manufatura, mas estrategicamente como indutores de políticas de pesquisa, inovação, desenvolvimento de formulações e novos fármacos, além de reguladores de preços no mercado nacional⁹. Os LFO possuem como missão principal a produção de medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos para atender à demanda do Serviço Único de Saúde (SUS)⁹.

Por outro lado, a Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde que tem como objetivo garantir o acesso aos medicamentos considerados essenciais, é um pré-requisito para a implantação eficaz de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população, considerando os princípios e diretrizes do SUS. Tal política define diretrizes e prioridades relacionadas à legislação de inspeção, controle e garantia da qualidade, seleção, aquisição e distribuição, uso racional de medicamentos, desenvolvimento de recursos humanos e desenvolvimento científico e tecnológico¹⁰.

Assim, o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) destina-se à garantia do acesso a medicamentos e insumos, para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos específicos, contemplados em programas estratégicos de saúde do SUS. O CESAF disponibiliza medicamentos para pessoas acometidas por tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, doença de chagas, cólera, esquistossomose, leishmaniose, filariose, meningite, oncocercose, peste, tracoma, micoses sistêmicas e outras doenças decorrentes e perpetuadoras da pobreza¹¹.

Porém, as doenças negligenciadas que acometem 90% da população recebem em torno de 10% dos investimentos destinados para pesquisa e desenvolvimento em saúde, o que representa um desajuste ocasionado pela indústria farmacêutica, que negligencia a pesquisa e o desenvolvimento para medicamentos direcionados a doenças relacionadas à precária condição de vida da população¹².

Diante desse cenário, pesquisadores especialistas na área das doenças negligenciadas estão engajados no debate sobre a modelagem de cenários voltados para eliminação destas doenças, considerando não somente as demandas por novas terapias, mas sim os tratamentos e ferramentas já existentes, com a



aplicação de terapias preventivas em massa, melhoria das tecnologias já existentes, implementação de ações de controle de vetores e educação¹³.

O objetivo principal deste trabalho foi realizar uma análise da legislação sanitária brasileira a auxiliar na obtenção e na adequação do registro sanitário de medicamentos destinados às doenças negligenciadas, verificando se as dúvidas e dificuldades, na rotina do Setor de Assuntos Regulatórios, principalmente no momento de se montar o dossiê para esta categoria de medicamentos, são dirimidas. Além disso, foram elaborados um tópico sobre as vantagens para registro desta classe de medicamentos no Brasil e uma breve apresentação das principais legislações internacionais sobre o registro de medicamentos para doenças negligenciadas.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa na base de dados da Anvisa, por acesso disponibilizado no endereço eletrônico: www.portal.anvisa.gov.br. As seguintes palavras-chave foram aplicadas na pesquisa no sítio da Anvisa: “registro de medicamentos”; “pós-registro”; “doenças negligenciadas”.

A busca bibliográfica foi realizada no mês de junho de 2018. Os documentos datados de 1999 até junho de 2018 foram analisados criticamente, ou seja, os documentos que se referiam a medicamentos para doenças negligenciadas, além da legislação atualmente vigente para registro e pós-registro de medicamentos, foram lidos e analisados na íntegra, e foi verificado se respondiam as dúvidas e as dificuldades encontradas ao elaborar dossiês para o registro e pós-registro desta classe de medicamentos na Anvisa. Os outros documentos, que não tratavam especificamente de doenças negligenciadas, que foram encontrados utilizando-se as palavras-chave: “registro de medicamentos” e “pós-registro”, tiveram apenas as suas ementas analisadas. Os resultados foram apresentados e discutidos no tópico “O registro e pós-registro dos medicamentos para doenças negligenciadas no contexto nacional”. Foi realizada também uma análise sobre o mecanismo de priorização de análise concedido a esta categoria de medicamentos, além de outras medidas adotadas pela Anvisa para a redução do tempo de análise de registro e pós-registro, conforme apresentado no tópico “Vantagens para o registro dos medicamentos para doenças negligenciadas no contexto brasileiro”. Para a realização deste item, as legislações que remetiam à temática de priorização de análise, extraídas do sítio da Anvisa conforme descrito anteriormente, foram analisadas.

Para finalizar, foram estudadas as principais literaturas deste tipo de medicamento no contexto internacional. Para execução deste objetivo, foi realizada uma busca dos documentos oficiais publicados pelas agências reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, e *European Medicines Agency* (EMA) da União Europeia, por acesso respectivamente nos endereços eletrônicos: www.fda.gov e www.ema.europa.eu. Nestes sítios eletrônicos utilizou-se a palavra-chave “neglected diseases”. Esta busca bibliográfica foi realizada no mês de junho de 2018,

e os documentos de janeiro de 2005 a dezembro de 2014 foram analisados. Estes resultados foram abordados no tópico “O registro de medicamentos para doenças negligenciadas no contexto internacional”. Cabe ressaltar que colaboraram para a complexidade deste trabalho, as contribuições pessoais das autoras deste artigo, haja vista que trabalham no Setor de Assuntos Regulatórios de um grande LFO, que possui um amplo portfólio de medicamentos para doenças negligenciadas, e que rotineiramente participam de reuniões e parlatórios com a Anvisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O registro e pós-registro dos medicamentos para doenças negligenciadas no contexto nacional

Com o uso da expressão “registro de medicamentos”, foram encontrados 324 registros no sítio da Anvisa. Todas as ementas desses 324 documentos foram lidas e, assim, pode-se afirmar que no Brasil não há uma regulamentação específica que oriente o registro dos medicamentos destinados ao tratamento das doenças negligenciadas. Neste cenário, dentre os resultados encontrados com esta pesquisa e a experiência adquirida no Setor de Assuntos Regulatórios, verifica-se que, atualmente, no arcabouço regulatório editado pela Anvisa, aplica-se a legislação que dispõe sobre os critérios para o registro e a renovação de registro dos medicamentos novos, genéricos e similares, a RDC n° 200/2017, para os registros de medicamentos destinados às doenças negligenciadas. Porém, devido ao fato desta legislação não ser específica para os medicamentos dedicados às doenças negligenciadas, ela permite lacunas relevantes e não é adequada em sua integralidade às diversas situações inerentes a esta categoria de medicamentos. Consequentemente, na rotina do Setor de Assuntos Regulatórios dentro de uma indústria farmacêutica, surgem alguns desafios e dúvidas no momento de elaborar um dossiê para a obtenção do registro de medicamentos para doenças negligenciadas. Como exemplo de um desafio, na categoria de medicamento novo, ao se realizar um estudo clínico, não ter um medicamento referência internacional eleito para subsidiar a avaliação pelos órgãos reguladores nacionais, dificulta a possível supressão de realização de novos estudos clínicos completos com o medicamento em questão.

Por outro lado, os medicamentos já registrados para doenças negligenciadas no Brasil estão categorizados, em sua grande maioria, como similares. Um dos requisitos regulatórios disposto na RDC n° 200/2017 para o registro de medicamentos similares é a apresentação de estudos de bioequivalência, e este mesmo teste é exigido para algumas alterações pós-registro. Porém, a falta de medicamentos de referência no Brasil, muitas vezes, propicia o não cumprimento deste requisito regulatório, ou seja, a não apresentação da biodisponibilidade relativa, sendo este ponto outra dúvida recorrente na prática regulatória. Neste contexto, torna-se inviável a realização do estudo de bioequivalência pela inexistência de um medicamento comparador eleito, seja para fins de registro ou de pós-registro, o que impede o processo de evolução tecnológica do próprio produto. Por exemplo: este medicamento, ao sofrer



uma inovação incremental resultado de melhorias em seu processo tecnológico, com o objetivo de garantir maior segurança e eficácia à população, gera uma barreira de inexistência do produto comparador de referência para realização dos estudos de biodisponibilidade relativa ou de bioisenção. Esta situação infelizmente não é prevista em nenhum documento sanitário. Assim é necessário solicitar uma reunião com a Anvisa, na grande maioria das vezes, para tratar especificamente de cada mudança relacionada a esta classe de medicamentos, ocasionando atrasos na submissão dos dossiês.

Uma alternativa viável seria o reconhecimento pela Anvisa dos medicamentos que constam nas listas de medicamentos de referência de organismos internacionais, tais como a OMS, FDA e EMA.

A partir da aplicação dos medicamentos de referência internacionais como comparadores, o problema da ausência de estudos de biodisponibilidade relativa para a maioria destes medicamentos registrados no Brasil seria sanado e, ainda, diante de resultados satisfatórios destes estudos, os medicamentos registrados no Brasil poderiam se tornar candidatos aptos a integrar a lista de medicamentos de referência nacional. Esta ação facilitaria a condução do progresso de pós-registro destes produtos, disponibilizando para o mercado nacional referências nacionais, estimulando outras empresas em registrar o mesmo produto no Brasil.

Com a palavra-chave “pós-registro de medicamentos”, foram encontrados 58 registros, permitindo afirmar que nenhum deles é específico para pós-registro de medicamentos para doenças negligenciadas. Já utilizando o termo “doenças negligenciadas”, foram encontrados seis registros, que foram lidos na íntegra, sendo apenas dois vigentes, a RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, que dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos, e a RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos.

Para a adequação do registro de medicamentos, é importante destacar a legislação vigente, a RDC nº 73/2016, que dispõe sobre as mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos. Como não há uma legislação específica, conforme anteriormente mencionado, esta legislação também é utilizada para as mudanças pós-registro de medicamentos para doenças negligenciadas.

Ao analisar a RDC nº 73/2016, pode-se afirmar que algumas importantes mudanças foram implementadas a partir de sua publicação. Dentre os novos requisitos regulatórios elencados por este regulamento e visando a melhoria contínua, a Anvisa lançou ao setor regulado a responsabilidade compartilhada, assim como a necessidade de avaliação crítica e multidisciplinar das mudanças. A diversificação das categorias de alterações e assuntos de petição previstos pela RDC nº 73/2016 definiu um maior número de tipos de alterações como de implementação imediata, ou seja, aquelas que não necessitam aprovação prévia da Anvisa antes de sua implementação, e que são classificadas como baixo risco sanitário, possibilitando otimizar o fluxo de

respostas da Anvisa e direcionamento das análises para as petições onde há maior complexidade e risco sanitário.

Com o conhecimento adquirido no Setor de Assuntos Regulatórios, percebe-se que a Anvisa tem editado revisões da legislação existente e ampliado seus regulamentos para novas categorias de medicamentos, o que pode ser observado pela proposta de procedimentos especiais para registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Outro exemplo são as propostas para a revisão das resoluções que tratam do estabelecimento de procedimentos utilizados nos casos de medicamentos de referência indisponíveis para comercialização em território nacional e sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica.

As iniciativas de revisões da legislação de medicamentos de referência e inclusão de novas categorias a serem contempladas são uma grande oportunidade para inserção da discussão de alternativas para inclusão dos requisitos dos medicamentos para doenças negligenciadas.

Outro desafio que a empresa farmacêutica vivencia na adequação do registro de medicamento é que, devido à questão do baixo custo dos medicamentos para doenças negligenciadas e diante da contínua revisão dos regulamentos para medicamentos, principalmente no que se refere aos insumos farmacêuticos ativos, torna-se mais difícil qualificar empresas capazes de oferecer estes insumos de tão baixo custo com a qualidade requerida pela legislação brasileira. Somado a este fato, os LFO, na condição de laboratórios públicos que produzem de acordo com a demanda dos Programas de Saúde Pública do Ministério da Saúde, deparam-se com o impasse adicional, de negociar qualidade de insumos farmacêuticos ativos com seus fabricantes sem a garantia de compra definida.

Os casos não enquadrados em nenhuma das situações previstas na legislação poderiam ser tratados de forma priorizada pela Anvisa e integrada ao Ministério da Saúde e seus programas, mediante participação colaborativa das empresas responsáveis pelo desenvolvimento, produção e comercialização destes produtos, tão relevantes para a saúde pública brasileira.

Por outro lado, a Anvisa adotou procedimento distinto no caso da submissão de produtos em desenvolvimento provenientes das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, editado pela Resolução nº 02, de 1º de julho de 2011, o qual poderia ser extensivo, por exemplo, ao desenvolvimento dos medicamentos para doenças negligenciadas, uma vez que prevê a possibilidade de submissão de dossiê de registro em etapas junto à Anvisa, permitindo desta forma, um acompanhamento mais estreito por parte da Anvisa, assim como a obtenção de suporte e alinhamento entre especialistas da Anvisa e empresa responsável pelo desenvolvimento do produto.

Diante do discutido neste tópico, verifica-se que é uma responsabilidade árdua e contínua ter em seu escopo de atuação em prol da saúde pública, a manutenção dos registros para os

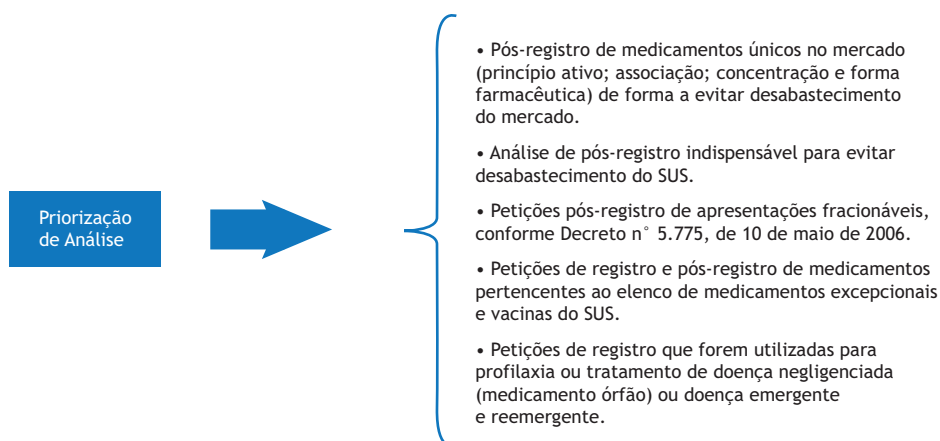


Figura. Critérios para priorização de análise segundo a RDC n° 28/2007.

medicamentos destinados às doenças negligenciadas no mercado brasileiro com uma tecnologia atualizada, pois dificilmente se tem investimento de capital nacional ou estrangeiro para o desenvolvimento e redesenvolvimento desses produtos, restando apenas para o governo brasileiro desenvolver este papel. Por esta razão, o governo brasileiro demanda aos LFO este papel crucial e desafiador em manter os registros dos medicamentos para doenças negligenciadas adequados às novas legislações, mesmo que estas não sejam específicas a estes medicamentos, conforme demonstrado neste tópico. Somado a este fato, é importante que os LFO tenham propostas de inovações incrementais e trabalhem no desenvolvimento de novas terapias para serem usadas no combate às doenças negligenciadas.

Depois de analisados os documentos encontrados para a realização deste tópico, verificou-se a existência de um mecanismo de priorização de análise para medicamentos destinados às doenças negligenciadas. Por isso foi realizado um levantamento sobre o mecanismo de “priorização de análise” permitido pela Anvisa para esta categoria de medicamentos, cujos resultados estão descritos a seguir.

Vantagens para registro dos medicamentos para doenças negligenciadas no contexto brasileiro

Dentre os seis documentos encontrados quando se utilizou o termo “doenças negligenciadas”, cinco se referiam à priorização de análise de petição, são eles: Resolução n° 28, de 04 de abril de 2007, Resolução n° 16, de 13 de março de 2008, Resolução n° 57, de 20 de dezembro de 2013, Resolução n° 37, de 16 de junho de 2014, e Resolução n° 204/2017. Então, analisando estas legislações, verifica-se uma vantagem para os medicamentos de doenças negligenciadas, que será discutida a seguir.

Como foi relatado, a Anvisa não editou, desde sua criação em 1999, uma regulamentação específica que oriente o registro dos medicamentos destinados ao tratamento das doenças negligenciadas. No entanto, em decorrência da ascensão do número de empresas reguladas pela Anvisa, incremento da legislação sanitária, ocorreu o aumento do número de processos submetidos à

avaliação desta agência, por conseguinte, a Anvisa criou o dispositivo designado priorização de análise, desde 2007, abordado na RDC n° 28/2007. Estruturado com base na segmentação das categorias de medicamentos, como aqueles destinados ao tratamento de doenças negligenciadas e atribuição da prerrogativa de algumas categorias receberem a concessão de priorização de análise dentro de um prazo estipulado de 90 dias¹⁴.

A concessão da priorização de análise para os processos de registro e alterações de registro desta categoria constitui-se a única legislação da Anvisa a conceituar doença negligenciada, como aquelas que não apresentam atrativos econômicos para o desenvolvimento de fármacos, ou por atingir a população predominantemente de países em desenvolvimento, além de ser o único dispositivo específico da Anvisa na regulamentação dos medicamentos para doenças negligenciadas. A RDC n° 28/2007, que atualmente encontra-se revogada, teve como premissa a necessidade de promover o uso racional de medicamentos de forma a garantir o acesso da população aos medicamentos essenciais à saúde, adotando medida com objetivo de agilizar a análise das petições que se enquadrem em uma das condições apresentadas na Figura, mediante validação pela comissão técnica da gerência geral de medicamentos da Anvisa.

Com o passar do tempo, a Anvisa decretou novas legislações sobre este assunto, por exemplo, a RDC n° 37/2014 e a RDC n° 57/2013. A RDC n° 37/2014 revogou a RDC n° 57/2013 que antecedeu, sobre a definição de critérios sobre a priorização de análise técnica, mantendo os requisitos definidos pela RDC n° 57/2013 e, ao mesmo tempo, promovendo a ampliação destes, permitindo o enquadramento para obtenção de priorização em situações, tais como: inovações incrementais e radicais, registro de genérico inédito ou similar inédito e várias petições para pós-registro¹⁵.

Recentemente, em 2017, a Resolução n° 204 substituiu a RDC n° 37/2014, disponibilizando ao setor regulado novos critérios de enquadramento da categoria prioritária, para verificação dos conceitos e adequação à Lei n° 13.411, de 28 de dezembro de 2016, que alterou a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976, e



trata entre outros temas, dos prazos estabelecidos para decisão final nos processos de registro e alterações pós-registro, assim como os critérios estabelecidos para enquadramento nas categorias de prioridade, visando dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão de registro de medicamentos e alteração pós-registro.

A RDC n° 204/2017, por um lado, inseriu novas categorias de medicamentos na classificação prioritária, as quais poderão usufruir das prerrogativas de prazo de análise previsto na Lei n° 13.411/2016. O regulamento prevê que, na petição de registro ou pós-registro, a empresa requerente deve selecionar a opção de petição ordinária ou prioritária e, no caso de ser prioritária, deve apresentar justificativa embasada nos critérios de enquadramento estabelecidos pela RDC n° 204/2017. Porém, diferentemente das demais resoluções editadas pela Anvisa sobre este tema, a RDC n° 204/2017 limitou a concessão da priorização do pós-registro de medicamentos para doenças negligenciadas somente para os casos de nova indicação terapêutica ou ampliação de uso, devendo os demais aguardar os prazos da petição ordinária¹⁶.

É importante ressaltar que o procedimento de priorização de análise pela Anvisa visa racionalizar o processo de análise dos dossiês de registro e pós-registro sujeitos ao enquadramento da categoria prioritária, além de favorecer o acesso à assistência farmacêutica. O fato de a priorização de análise contemplar os medicamentos destinados às doenças negligenciadas denota que a Anvisa consente com o fato da importância destes medicamentos para a saúde pública.

Outras medidas ao longo do tempo foram sendo criadas pela Anvisa, para dar uma maior celeridade à aprovação de novos registros e à implementação de mudanças aos registros já existentes para medicamentos para doenças negligenciadas, como é destacado no Quadro, que foi baseado na avaliação de todas as legislações lidas neste artigo e nas experiências adquiridas na rotina do Setor de Assuntos Regulatórios. Neste quadro estão compiladas as medidas adotadas desde 2007 a 2017, com o intuito da redução do tempo de análise pela Anvisa.

Quadro. Medidas adotadas pela Anvisa para redução do tempo de análise de medicamentos para doenças negligenciadas.

MEDIDAS ADOTADAS PARA REDUÇÃO DO TEMPO DE ANÁLISE	
Resoluções n° 28/2007; n° 57/2013; n° 37/2014 e n° 204/2017	<ul style="list-style-type: none">• Priorização de análise (registro e pós-registro)• Critérios para priorização: primeiro genérico; programa nacional de imunização; doença rara, negligenciada ou emergente; PDP; desabastecimento ou inovação radical fabricada no país
Resolução n° 73/2016	<ul style="list-style-type: none">• Pós-registro• Implementação imediata para alterações menores e previstas para Histórico de Mudança de Produto
Resolução n° 31/2014	<ul style="list-style-type: none">• Simplificação de petições clones
Ações para redução do número de exigências	<ul style="list-style-type: none">• Publicação de guias regulatórios• Publicação de perguntas e respostas (FAQ)• Atendimento a empresas em parlamento• Workshops com setor regulado

O registro de medicamentos para doenças negligenciadas no contexto internacional

Ao realizar a pesquisa nas bases de dados internacionais conforme descrito no método, foram encontrados alguns documentos. Porém, devido à importância na tratativa de doenças negligenciadas, foram escolhidos dois documentos que foram apresentados e discutidos brevemente: o guia americano *Guidance for Industry Neglected Tropical Diseases of the Developing World: Developing Drugs for Treatment or Prevention* do FDA e a normativa europeia EMEA/CHMP/5579/04.

Verificou-se que o desenvolvimento de drogas para tratamento ou prevenção de doenças tropicais negligenciadas de países em desenvolvimento é tópico deste guia específico do FDA para indústria, no qual são definidas ações propulsoras de um programa de desenvolvimento de drogas, visando tratamento ou prevenção das doenças negligenciadas¹⁷. O presente guia esclarece que o comprometimento do FDA em facilitar o acesso às terapias indicadas para doenças negligenciadas, com probabilidade de reduzir a mortalidade e morbidade associadas a estas doenças, através do exercício de sua autoridade regulatória, pode aprovar drogas para tratamento de doenças negligenciadas não endêmicas nos Estados Unidos ou aquelas que tiveram seu desenvolvimento clínico realizado fora dos Estados Unidos. No entanto, os critérios regulatórios aplicáveis à aprovação de drogas endêmicas são os mesmos para as etapas de aprovação de uma droga para doença negligenciada¹⁷.

Nos Estados Unidos e nos países desenvolvidos, as doenças negligenciadas são raras ou inexistentes, por outro lado, são disseminadas nos países em desenvolvimento. As terapias para doenças negligenciadas podem beneficiar globalmente a população, incluindo os Estados Unidos no caso da tuberculose, mas em sua maioria os países em desenvolvimento, onde inexiste incentivo para desenvolvimento de tais drogas¹⁸.

No guia do FDA é ressaltado que, nos Estados Unidos, é oferecida prerrogativa de priorização de análise do medicamento para doença negligenciada e para a submissão imediatamente posterior a esta, independentemente da classe terapêutica da droga, estabelecendo os requisitos necessários à instrução de um dossiê de registro de um medicamento destinado ao tratamento de doenças negligenciadas. Assim, se a empresa solicitar registro de um medicamento para doença negligenciada e, após esta, de um medicamento genérico, a empresa terá priorização de análise para ambas as submissões¹⁷. Ao fazer uma comparação com a legislação nacional é verificado que a Anvisa concede a priorização de análise dos medicamentos para doenças negligenciadas, no entanto, esta agência não priorizará os registros requeridos na sequência.

Em relação à Europa, a regulação sanitária da União Europeia dispõe de legislação para estimular o lançamento de produtos para doenças raras, incidentes nesta região, oferecendo prerrogativas às empresas farmacêuticas, na celeridade de aprovação e exclusividade de mercado, no entanto limita-se às doenças raras, que afetam não mais de 5 em 10.000 pessoas na União



Europeia e inclui a exclusividade de mercado por 10 anos¹⁸. As doenças negligenciadas na União Europeia são doenças raras, considerando a sua baixa incidência na Europa.

Em paralelo, a EMA, por meio do *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), dentro do escopo de cooperação com a OMS, elaborou em 2005 uma normativa para avaliação de medicamentos pretendidos exclusivamente para mercados externos a Comunidade Europeia, com o propósito de fornecer assistência científica aos países não membros e simultaneamente agilizar o acesso destes países a produtos farmacêuticos novos¹⁹. A normativa EMEA/CHMP/5579/04 desempenha um papel de suporte à OMS, utilizando seu rigor regulatório para harmonizar os produtos pretendidos em mercados não membros da Comunidade Europeia, com sua chancela. O parecer final do CHMP para os produtos avaliados deve apresentar conclusões favoráveis que suportem a qualidade, segurança e eficácia, levando em consideração a relação risco/benefício nas condições de uso documentadas pelos dados clínicos¹⁹.

Este mecanismo de cooperação permite que a EMA auxilie na avaliação, por exemplo: de processos para registro de doenças negligenciadas, obedecendo ao rigor regulatório previsto pelo CHMP.

A EMA preconiza na normativa EMEA/CHMP/5579/04 a necessidade de responder à proteção da saúde pública por meio da assistência a países não membros, ou seja, o parecer científico CHMP é direcionado a mercados fora da Comunidade Europeia, com o propósito de prevenir ou tratar doenças de relevante interesse público. As empresas requerentes contam com a oportunidade de discutir com especialistas da EMA, todos os assuntos de procedimentos legais e regulatórios vinculados a submissão proposta, incluindo a prerrogativa de reuniões prévias a submissão.

Esta sistemática de suporte da EMA para estes produtos não está prevista pela Anvisa, uma vez que não há na legislação brasileira previsibilidade de apoio especializado para estes produtos relevantes no âmbito da saúde pública. A Anvisa restringe-se a agendamentos de audiência técnicas para discutir questões pontuais, e o dossiê de registro é tratado dentro de categorias gerais e não pela relevância da saúde pública.

CONCLUSÕES

A atual legislação sanitária brasileira não consegue sanar algumas dúvidas que surgem na prática regulatória, principalmente no momento de elaborar dossiês para a obtenção de registro e pós-registro de medicamentos para doenças negligenciadas, ocasionando atrasos na submissão destes documentos à Anvisa.

Diante deste fato, as lacunas evidenciadas na legislação sanitária sobre registro de medicamentos permitiram concluir que é de extrema urgência que a Anvisa harmonize de forma consolidada e oficializada pelos meios disponíveis quais serão os requisitos para registro e pós-registro a serem aplicados para medicamentos destinados às doenças negligenciadas, principalmente para os que não possuem medicamento referência no país e não se enquadram como medicamentos novos.

A partir do momento que a legislação regulatória for específica e contemplar a sistemática para o registro e pós-registro dos medicamentos para doenças negligenciadas, dificuldades como a falta de fornecedores de insumos ativos que se adequem à legislação brasileira diminuirão. Além disso, ao propiciar a padronização dos medicamentos para doenças negligenciadas ofertados à população brasileira, isso poderá impulsionar positivamente as empresas a promoverem aprimoramentos nas formulações existentes, gerando inovações incrementais a estes produtos. Somente desta forma poderá prevenir o desabastecimento do mercado e a fabricação destes medicamentos utilizando tecnologias mais novas de fabricação.

Neste contexto é sugerido, dentre outras ações para facilitar o registro e o pós-registro de medicamentos para doenças negligenciadas, que a Anvisa comece a fazer um reconhecimento oficial dos medicamentos de referência internacionais, quando não houver medicamento comparador brasileiro, para ser usado em estudos de bioequivalência, além de permitir uma submissão diferenciada para o registro desta classe de medicamentos, como já é permitido para medicamentos fruto de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei N° 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 jan 1999.
2. Quental C, Abreu JC, Bomtempo JV, Gadelha CAG. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. Ciênc Saúde Coletiva. 2008;13suppl:619-28. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000700011>
3. Araujo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PA et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev Panam Salud Publica. 2010;28(6):480-92.
4. Fonseca EM. Reforming pharmaceutical regulation: a case study of generic drugs in Brazil. Policy Soc. 2014;33(1):65-76. <https://doi.org/10.1016/j.polsoc.2014.03.004>
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 dez 2017.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 73 de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial União. 8 dez 2016.
7. World Health Organization. Neglected Tropical Diseases. Geneva: WHO; 2016[acesso 20 ago 2016]. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/disease_management/en/.



8. Bermudez J. Acesso a medicamentos: impasse entre a saúde e o comércio. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(9):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00123117>
9. Magalhães JL, Antunes MAS, Boechat N. Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e sua relevância para a saúde pública no Brasil. *R Eletr de Com Inf Inov Saúde*. 2011;5(1):82-96. <https://doi.org/10.3395/reciis.v5i1.512>.
10. Brasil. Portaria N° 3.916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial União*. 30 out 1998.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME 2017. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
12. Andrade BLA, Rocha DG. Há equidade na produção do conhecimento sobre as doenças negligenciadas no Brasil? *Tempus, Actas Saúde Colet*. 2015;9(3):21-34. <https://doi.org/10.18569/tempus.v9i3.1783>
13. Hotez PJ, Pecoul B, Rijal S, Boehme C, Aksoy S, Malecela M, et al. Eliminating the neglected tropical diseases: translational science and new technologies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(3):e0003895 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003895>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 28 de 04 de abril de 2007. Dispõe sobre a priorização da análise técnica de petições, no âmbito da GGMed da Anvisa, cuja relevância pública se enquadre nos termos desta resolução. *Diário Oficial União*. 05 abr 2007.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 37 de 16 de junho de 2014. Dispõe sobre a priorização da análise técnica de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológicos. *Diário Oficial União*. 18 jun 2014.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 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 União*. 28 dez 2017.
17. U. S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Neglected tropical diseases of the developing world: developing drugs for treatment or prevention. Silver Spring, MD: FDA; 2014.
18. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):1009-24. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1423-2>.
19. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the community. London: EMEA; 2005. (EMA/CHMP/5579/04 Rev.1).

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.
Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.