

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Viviane Theodora Muniz

**Análise comparativa de aspectos regulatórios para registro de  
medicamentos órfãos nas agências ANVISA, FDA e EMA**

Rio de Janeiro

2019

Viviane Theodora Muniz

**Análise comparativa de aspectos regulatórios para registro de medicamentos  
órfãos nas agências ANVISA, FDA e EMA**

Dissertação submetida ao corpo docente do Curso de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Jorge L. de Magalhães

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

M963a Muniz, Viviane Theodora

Análise comparativa de aspectos regulatórios para registro de medicamentos órfãos nas agências ANVISA, FDA e EMA. / Viviane Theodora Muniz. – Rio de Janeiro, 2019.

xviii, 187 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Jorge Lima de Magalhães.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2019.

Bibliografia: f. 176-187

1. Doenças Raras. 2. Medicamentos Órfãos. 3. Designação Órfã. 4. Registro de Medicamentos. I. Título.

CDD 615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese/dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data



Viviane Theodora Muniz

**Análise comparativa de aspectos regulatórios para registro de medicamentos  
órfãos nas agências ANVISA, FDA e EMA**

Dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz


Aprovada em 22 de fevereiro de 2019.

Banca Examinadora:



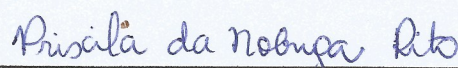
---

Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (orientador)



---

Prof.ª. Dr.ª. Maria Simone de Menezes Alencar  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO



---

Prof.ª. Dr.ª. Priscila da Nóbrega Rito  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ



---

Prof. Dr. Marcos Vinícius de A. Fonseca  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – COPPE/UFRJ

Rio de Janeiro

2019

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os amigos e familiares, em especial ao meu pai Julio Cesar, mãe Olga, esposo Mauro Sergio e meu querido e amado filho Breno. Obrigada por todo o apoio. Amo vocês.



## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus pela família que me proporcionou e me acolheu, pela minha existência e por ser fruto do seu amor.

Agradeço aos meus pais queridos e amados que sempre estiveram ao meu lado me incentivando e torcendo por mim. Obrigada por me criarem com tanto amor e carinho e por me fazerem tão feliz.

Agradeço pela vida do meu menino, meu filho, que é a fonte de inspiração da minha vida. Mamãe ama muito você.

Ao meu esposo Mauro Sergio por ter me apoiado e me incentivado e por ter cuidado do nosso querido filho nos momentos de ausência. Obrigada meu amor, pela compreensão e por existir na minha vida.

Aos meus amigos que me ajudam a vencer e a sentir-me mais forte.

Ao meu orientador Jorge Lima de Magalhães pelo tempo a mim dedicado para orientação.

A empresa Merck, especialmente as profissionais Gabriela Pereira, Priscila Rodrigues e Caterine Bravo, por concederem a oportunidade de me desenvolver profissionalmente e por confiarem no meu trabalho.

A amiga Raquel Marchetti por ter me dado todo o apoio e incentivo quando do ingresso ao Mestrado.

Aos colegas da turma de mestrado pelo companheirismo na elaboração dos trabalhos ao longo do curso.

Aos professores do mestrado pelos esclarecimentos fornecidos.

A banca examinadora pela disponibilidade tanto na etapa de qualificação quanto na defesa e pelas valiosas sugestões.

Não há nenhuma doença que seja tão rara que não mereça atenção.

*(Orphanet, 2018)*

## RESUMO

MUNIZ, Viviane Theodora. *Análise de aspectos regulatórios para registro de medicamentos órfãos nas Agências ANVISA, FDA e EMA*. 2019. 187f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

As doenças raras afetam entre 6-8% da população no mundo e são frequentemente crônicas, progressivas, degenerativas e muitas vezes com risco de vida. Por serem doenças incapacitantes, a qualidade de vida dos pacientes é comprometida pela falta ou perda de autonomia. No Brasil, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos e estima-se que existam cerca de 6 mil e 8 mil tipos de doenças raras. Oitenta por cento das doenças raras são de origem genética e o restante são resultantes de infecções (bacterianas ou virais), alergias e causas ambientais. Considerando as dificuldades enfrentadas pelos pacientes portadores de doenças raras, em especial, a ausência de medicamentos e, quando existentes, a necessidade de recorrer à justiça para obtê-los por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), a ANVISA aprovou a Resolução-RDC nº 205/2017 que entrou em vigor em 27/02/2018 e que estabelece o procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Neste sentido, tendo em vista a magnitude científica e social que as doenças raras representam no mundo e a importância do registro de novas drogas para o tratamento destas enfermidades, foi realizada uma análise comparativa sobre os procedimentos para solicitação de registro de medicamentos órfãos no âmbito da ANVISA, FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicine Agency), com enfoque nas categorias de medicamentos novos sintéticos e biológicos. Além disso, foram analisadas as exigências técnicas comuns das Resoluções RDC 55/2010, RDC 200/2017 e RDC 205/2017, bem como o processo regulatório relativo à designação de medicamentos órfãos nos Estados Unidos e Europa. Por fim, foi realizada uma pesquisa da quantidade de medicamentos novos sintéticos e biológicos com indicação para doenças raras, aprovados pela ANVISA, FDA e EMA, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017. O estudo revelou que as normas brasileiras sobre registro de medicamentos novos sintéticos e biológicos e procedimento especial para anuência de medicamentos órfãos não estão totalmente harmonizadas entre si. Além disso, foi observada uma similaridade nos procedimentos para solicitação de designação órfã de medicamento adotados pela FDA e EMA. No entanto, nota-se diferenças quanto aos critérios considerados na determinação de um medicamento como órfão, em virtude, principalmente, da diferença relativa aos critérios de prevalência. Adicionalmente, o estudo revelou um aumento expressivo do número de medicamentos órfãos aprovados, constatando-se que os mesmos têm ganhado importância e destaque no mercado nacional e internacional.

**Palavras-chave:** Doenças raras. Medicamentos órfãos. Designação órfã. Registro de medicamentos.



## ABSTRACT

The rare diseases affect between 6-8% of the world's population and are often chronic, progressive, degenerative and often life-threatening. Because they are disabling diseases, patients' quality of life is compromised by the lack or loss of autonomy. In Brazil, it is considered a rare disease that affects up to 65 people in every 100,000 individuals and it is estimated that there are around 6 thousand and 8 thousand types of rare diseases. Eighty percent of rare diseases are of genetic origin and the rest are due to infections (bacterial or viral), allergies and environmental causes. Considering the difficulties faced by patients with rare diseases, in particular the absence of medication and, where applicable, the need to appeal to the courts to obtain them through the Unified Health System (SUS), ANVISA approved the Resolution- RDC No. 205/2017, which entered into force on 02/27/2018 and establishes the special procedure for clinical trial approval, certification of good manufacturing practices and marketing authorization of new drugs for the treatment, diagnosis or prevention of rare diseases. In this sense, in view of the scientific and social magnitude that rare diseases represent in the world and the importance of registering new drugs for the treatment of these diseases, a comparative analysis was performed on the procedures for marketing authorization application of orphan drugs in the context of ANVISA, FDA and EMA, focusing on the new synthetic and biological drug categories. In addition, the common technical requirements of Resolutions RDC 55/2010, RDC 200/2017 and RDC 205/2017, as well as the regulatory procedure for the designation of orphan drugs in the United States and Europe, were reviewed. Finally, a survey was conducted on the quantity of new synthetic and biological drugs with indication for rare diseases, approved by ANVISA, FDA and EMA, from January 2014 to December 2017. The study revealed that the Brazilian legislation on registration of new synthetic and biological drugs and special procedure for approval of orphan medicinal products are not fully harmonized. In addition, a similarity was observed in the procedures for requesting orphan drug designation adopted by the FDA and EMA. However, there are differences in the criteria used to determine a medicinal product as an orphan, mainly due to the difference in prevalence criteria. In addition, the study showed a significant increase in the number of approved orphan drugs, which have been gaining importance and prominence in the national and international market.

**Key-words:** Rare disease. Orphan drugs. Orphan designation. Marketing authorization.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	ESCOPO DE ATIVIDADES DA ANVISA.....	17
FIGURA 2 -	FLUXO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA ANVISA...	24
FIGURA 3 -	FLUXOGRAMA DE ANÁLISE DE PETIÇÕES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA ANVISA.....	26
FIGURA 4 -	ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DA ANVISA.....	29
FIGURA 5 -	SUBDIVISÕES DA GGMED.....	30
FIGURA 6 -	ÓRGÃOS DA FDA RESPONSÁVEIS POR CONCEDER A DESIGNAÇÃO DE MEDICAMENTO ÓRFÃO E REGISTRO DO MEDICAMENTO.....	32
FIGURA 7 -	ÓRGÃOS DA EMA RESPONSÁVEIS POR CONCEDER A DESIGNAÇÃO DE MEDICAMENTO ÓRFÃO E REGISTRO DE MEDICAMENTO.....	34
FIGURA 8 -	LINHA DO TEMPO DA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS.....	44
FIGURA 9 -	COMPOSIÇÃO DA CONITEC.....	45
FIGURA 10 -	ESTRUTURA DA DGITS.....	46
FIGURA 11 -	FLUXO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS.....	47
FIGURA 12 -	ORGANIZAÇÃO DO CUIDADO DAS PESSOAS COM DOENÇA RARA.....	58
FIGURA 13 -	LOCALIZAÇÃO DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA DOENÇA RARA HABILITADOS.....	63
FIGURA 14 -	INCENTIVO FINANCEIRO DE CUSTEIO MENSAL PARA EQUIPES PROFISSIONAIS.....	64
FIGURA 15 -	BASE DE DADOS DA FDA PARA CONSULTA DE MEDICAMENTOS DESIGNADOS ÓRFÃOS.....	70
FIGURA 16 -	BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA.....	72
FIGURA 17 -	PETICIONAMENTO ELETRÔNICO DE REGISTRO DE PRODUTO BIOLÓGICO NOVO.....	75
FIGURA 18 -	EVOLUÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO APLICADA À PRIORIZAÇÃO DE ANÁLISE DE PETIÇÕES DE REGISTRO.....	76
FIGURA 19 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO FLUXO DE SOLICITAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO ÓRFÃO NA ANVISA.....	80

FIGURA 20 -	EVOLUÇÃO DOS ATOS NORMATIVOS REFERENTE AO REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO.....	83
FIGURA 21 -	ARCABOUÇO NORMATIVO PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO.....	84
FIGURA 22 -	SUBDIVISÃO DA GESEF.....	85
FIGURA 23 -	ÁREAS DA GG MED RESPONSÁVEL PELA AVALIAÇÃO DE DOSSIÊ DE MEDICAMENTOS NOVOS.....	90
FIGURA 24 -	EVOLUÇÃO DOS ATOS NORMATIVOS REFERENTE AO REGISTRO DE PRODUTO BIOLÓGICO NOVO.....	94
FIGURA 25 -	VIAS REGULATÓRIAS PARA O REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS.....	98
FIGURA 26 -	ARCABOUÇO NORMATIVO PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO BIOLÓGICO NOVO.....	100
FIGURA 27 -	PRINCIPAIS REGULAMENTAÇÕES RELATIVAS À MEDICAMENTOS ÓRFÃOS.....	111
FIGURA 28 -	FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO DE DOSSIÊ DE REGISTRO PELO PROCEDIMENTO CENTRALIZADO.....	130
FIGURA 29 -	ETAPAS DE UM ENSAIO CLÍNICO.....	137
FIGURA 30 -	AÇÕES DA ANVISA PARA REDUZIR O TEMPO DE ANÁLISE DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS.....	144

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	TOTAL DE PETIÇÕES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA FILA DE ANÁLISE.....	146
GRÁFICO 2 -	TOTAL DE PETIÇÕES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS (SINTÉTICO OU SEMISSINTÉTICO) NA FILA DE ANÁLISE.....	146
GRÁFICO 3 -	TOTAL DE PETIÇÕES DE REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS NA FILA DE ANÁLISE.....	146
GRÁFICO 4 -	TEMPO DE SAÍDA POR TIPO DE FILA – REGISTRO.....	147
GRÁFICO 5 -	TEMPO DE SAÍDA POR CATEGORIA – NOVO.....	147
GRÁFICO 6 -	TEMPO DE SAÍDA POR CATEGORIA – PRODUTO BIOLÓGICO NOVO.....	147
GRÁFICO 7 -	NÚMERO DE APROVAÇÕES DE MEDICAMENTOS NOVOS - ANVISA.....	149
GRÁFICO 8 -	NÚMERO DE APROVAÇÕES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS - ANVISA.....	150
GRÁFICO 9 -	INOVAÇÃO INCREMENTAL - MEDICAMENTOS SINTÉTICOS - ANVISA.....	152
GRÁFICO 10 -	INOVAÇÃO INCREMENTAL - MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS - ANVISA.....	153
GRÁFICO 11 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS ANVISA <i>VERSUS</i> PESQUISA – SINTÉTICO.....	158
GRÁFICO 12 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS ANVISA <i>VERSUS</i> PESQUISA – BIOLÓGICOS.....	159
GRÁFICO 13 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS APROVADOS PELA FDA.....	170
GRÁFICO 14 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS APROVADOS PELA EMA.....	171
GRÁFICO 15 -	NÚMERO DE APROVAÇÃO DE MEDICAMENTOS NOVOS NA FDA.....	172
GRÁFICO 16 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS ( <i>NOVEL DRUGS</i> ) APROVADOS EM 2018 PELA FDA.....	173

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	-	DEFINIÇÃO DE DOENÇA RARA SEGUNDO CRITÉRIOS DE PREVALÊNCIA.....	6
QUADRO 2	-	SÍNTESE DA EVOLUÇÃO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL.....	12
QUADRO 3	-	DEFINIÇÃO DAS DIFERENTES CATEGORIAS DE MEDICAMENTOS.....	22
QUADRO 4	-	RANKING DO FATURAMENTO POR PRINCÍPIO ATIVO....	41
QUADRO 5	-	COMPETÊNCIAS DE CADA LINHA DE CUIDADO AOS USUÁRIOS.....	60
QUADRO 6	-	NOME DAS INSTITUIÇÕES HABILITADAS – DOENÇAS RARAS.....	63
QUADRO 7	-	COMPARATIVO ENTRE A RDC 204/2017 E RDC 205/2017.....	77
QUADRO 8	-	DOCUMENTAÇÃO REQUERIDA – RDC 205/2017.....	81
QUADRO 9	-	CÓDIGO DE ASSUNTOS PARA MEDICAMENTOS INOVADORES.....	85
QUADRO 10	-	ESTRUTURA DA RDC 200/2017.....	87
QUADRO 11	-	DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA DE QUALIDADE REQUERIDA PELA RDC 200/2017.....	88
QUADRO 12	-	TIPOS DE ADITAMENTO.....	90
QUADRO 13	-	PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E BIOLÓGICOS.....	95
QUADRO 14	-	LISTA DE PRODUTOS CONSIDERADOS BIOLÓGICOS....	95
QUADRO 15	-	REQUERIMENTOS REGULATÓRIOS PARA REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS.....	99
QUADRO 16	-	ESTRUTURA DA RDC 55/2010.....	100
QUADRO 17	-	DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA DE QUALIDADE REQUERIDA PELA RDC 55/2010.....	101
QUADRO 18	-	RESUMO DOS BENEFÍCIOS OFERECIDOS PELA FDA E EMA QUANDO DA DESIGNAÇÃO DE UM MEDICAMENTO COMO ÓRFÃO.....	112

QUADRO 19 -	PROGRAMAS DA FDA PARA ACELERAR À ANÁLISE DE MEDICAMENTOS.....	123
QUADRO 20 -	ENTIDADE RESPONSÁVEL PELA CONCESSÃO DO REGISTRO NA EUROPA.....	125
QUADRO 21 -	TIPOS DE PROCEDIMENTO PARA CONCESSÃO DO REGISTRO NA EUROPA.....	126
QUADRO 22 -	APROVAÇÃO CONDICIONAL <i>VERSUS</i> CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS.....	128
QUADRO 23 -	COMPARATIVO ENTRE A DOCUMENTAÇÃO REQUERIDA PELA RDC 55 E 200 <i>VERSUS</i> RDC 205.....	132
QUADRO 24 -	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICA DE CADA FASE DE UM ENSAIO CLÍNICO.....	137
QUADRO 25 -	CARACTERÍSTICAS DO PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA ANVISA, FDA E EMA.....	141
QUADRO 26 -	CRONOGRAMA PARA A IMPLEMENTAÇÃO INICIAL DO e-CTD NA FDA.....	142
QUADRO 27 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS APROVADOS NO PERÍODO DE 2015 A 2017.....	155
QUADRO 28 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS BIOLÓGICOS APROVADOS NO PERÍODO DE 2014 A 2017.....	161
QUADRO 29 -	MEDICAMENTOS ÓRFÃOS SINTÉTICOS APROVADOS NO PERÍODO DE 2014 A 2017.....	166



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - GASTOS COM MEDICAMENTOS ADQUIRIDOS EM 2016 POR MEIO DE AÇÕES JUDICIAIS.....	50
TABELA 2 - GASTOS COM MEDICAMENTOS ADQUIRIDOS EM 2017 POR MEIO DE AÇÕES JUDICIAIS.....	51
TABELA 3 - GASTOS COM MEDICAMENTOS ADQUIRIDOS EM 2018 POR MEIO DE AÇÕES JUDICIAIS.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFAG	- Associação dos Familiares e Amigos de Portadores de Doenças Graves
ANS	- Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAMED	- Câmara de Medicamentos
CBER	- Centro de Avaliação e Pesquisa de Produtos Biológicos
CDER	- Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos
CDRH	- Centro de Equipamentos e Produtos Radiológicos para a Saúde
CER	- Centros Especializados em Reabilitação e Habilitação
CFM	- Conselho Federal de Medicina
CFSAN	- Centro de Segurança dos Alimentos e Nutrição Aplicada
CHMP	- Comitê de Medicamentos de Uso Humano
CITEC	- Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde
CMED	- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
COINC	- Coordenação de Inovação Incremental
COMP	- <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CONASEMS	- Conselhos Nacionais de Secretarias Municipais de Saúde
CONASS	- Conselho Nacional de Secretários da Saúde
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CTP	- Centro de Produtos do Tabaco
CVM	- Centro de Medicina Veterinária
CVMP	- Comitê de Medicamentos de Uso Veterinário
DATAVISA	- Sistema Interno de Informação da Anvisa
DGITS	- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DICOL	- Diretoria Colegiada
EMA	- <i>European Medicines Agency</i>
ENSP	- Escola Nacional de Saúde Pública
EUA	- Estados Unidos da América
EURORDIS	- <i>European Rare Disease Organization</i>
FDA	- <i>Food &amp; Drug Administration</i>
GGMED	- Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
GPBIO	- Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
GRMED	- Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos
HMPC	- Comitê de Medicamentos à Base de Plantas
ICH	- <i>International Council on Harmonisation</i>
IFF/FIOCRUZ	- Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
INTERFARMA	- Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
MPF	- Ministério Público Federal
MS	- Ministério da Saúde
NCTR	- Centro Nacional de Pesquisa Toxicológica

NHI	- <i>National Institutes of Health</i>
NORD	- <i>National Organization for Rare Disease</i>
OC	- Departamento do Diretor
OMS	- Organização Mundial de Saúde
ONU	- Organização das Nações Unidas
OOPD	- <i>Office of Orphan Products Development</i>
OPAS	- Organização Pan-Americana da Saúde
ORA	- Departamento de Assuntos Regulatórios
ORPC	- Organizações representativas de pesquisa clínica
PRAC	- Comitê de avaliação de risco de farmacovigilância
RAS	- Rede de Atenção à Saúde
RENAME	- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SAMMED	- Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos
SAS	- Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde
SBGM	- Sociedade Brasileira de Genética Médica
SCMED	- Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
SCTIE	- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SINDUSFARMA	- Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do estado de São Paulo
SISREGMED	- Sistema de Registro Eletrônico de Medicamento
SMPED	- Secretaria Municipal da Pessoa Deficiente e com Mobilidade Reduzida
SNVS	- Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	- Sistema Único de Saúde
VISA	- Vigilância Sanitária

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	4
2.1	DOENÇAS RARAS NO BRASIL E NO MUNDO.....	4
2.2	VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL.....	10
2.2.1	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	14
2.2.1	Histórico da origem dos medicamentos.....	18
2.2.3	Registro de medicamentos no Brasil.....	20
2.3	ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DAS AGÊNCIAS REGULADORAS.	28
2.3.1	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	28
2.3.2	Administração de Alimentos e Medicamentos – FDA.....	30
2.3.3	Agência Europeia de Medicamentos – EMA.....	33
2.4	ACESSO AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS.....	34
2.4.1	Definição de preço de medicamento.....	34
2.4.2	Avaliação de Tecnologias em Saúde – ATS.....	41
2.4.3	Judicialização da saúde no Brasil.....	49
2.4.4	Programa de acesso expandido e uso compassivo.....	53
2.4.5	Política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras....	56
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	66
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	67
4.1	OBJETIVO GERAL.....	67
4.1.1	Objetivos específicos.....	67
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	68

<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	73
6.1	PROCEDIMENTO ESPECIAL PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS - RDC 205/2017.....	73
6.1.1	Medicamentos novos – RDC 200/2017.....	82
6.1.2	Produto biológico novo – RDC 55/2010.....	93
6.2	PROCEDIMENTO DE DESIGNAÇÃO DE MEDICAMENTO ÓRFÃO.....	105
6.3	PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOS ESTADOS UNIDOS.....	118
6.4	PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NA EUROPA.....	124
6.5	RESUMO DO PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS ADOTADO PELA ANVISA, FDA E EMA.....	131
6.6	MEDICAMENTOS NOVOS REGISTRADOS NO PERÍODO DE JAN/2014 A DEZ/2017.....	148
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	174
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	176

## 1 INTRODUÇÃO

O mercado farmacêutico tem gerado aos longos dos anos grandes benefícios para o homem, pois os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de novos medicamentos. Com a população vivendo cada vez mais, além da constante busca pela qualidade de vida e saúde, os medicamentos passaram a ocupar um papel de grande destaque na medicina atual. Neste contexto, os medicamentos se tornaram indispensáveis nos processos de cuidado à saúde das pessoas, sendo necessário assegurar o acesso e o uso racional por parte de quem dele necessita (SILVA, 2011).

Assim, há situações em que eles são extremamente necessários como é o caso dos medicamentos órfãos para tratar doenças raras. Doença rara é uma condição de saúde que afeta um pequeno número de indivíduos em comparação com outras doenças prevalentes na população em geral. No Brasil, doenças raras são aquelas que acometem 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2000 mil indivíduos (BRASIL, 2014).

Contudo, o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras é considerado desafiador tendo em vista as características específicas da doença, tais como, populações pequenas de pacientes heterogêneos, longo período de tempo para a progressão da doença, limitada compreensão da história natural da doença e ausência de estudos clínicos prévios. Recentes avanços na ciência médica aumentaram a compreensão desses distúrbios nos níveis bioquímico e patofisiológico e criaram mais oportunidades para atender às necessidades dos portadores da doença, desenvolvendo opções terapêuticas específicas para pacientes com doenças raras (KAKKIS et al., 2015). Apesar dos avanços tecnológicos obtidos nas pesquisas farmacêuticas, somente 2 % das doenças raras possuem tratamento medicamentoso (Interfarma, 2018). Assim, o número crescente de doenças raras que aguardam tratamento constitui um problema de saúde pública importante.

Outro fator existente é que a terminologia relacionada à definição de doenças raras difere de acordo com o contexto em que são usadas. Com isso, o uso de terminologia diversa e definições inconsistentes pode resultar em confusão e imprecisão no acesso ao tratamento. Além disso, a ausência de definições consensuais para a terminologia, também contribuiu para o aumento do uso coloquial



de alguns termos para doenças raras, tais como “negligenciadas”, de forma que nem sempre corresponde às definições formais desses termos (RICHTER et al., 2015).

Com a utilização dos medicamentos tão difundida e riscos inerentes ao seu uso, é necessário que o medicamento possua algumas características fundamentais, como, qualidade, segurança e eficácia. Além disso, é importante que haja o monitoramento de toda a cadeia do medicamento, desde a pesquisa, o registro, a produção, distribuição, dispensação e utilização pelo usuário. Entre os controles estabelecidos pela autoridade sanitária na área de medicamentos, destaca-se, como instrumento relevante, a concessão do registro sanitário, que tem por objetivo controlar a entrada em circulação de todos os medicamentos e garantir que só cheguem ao mercado produtos eficazes e seguros (SAID, 2004).

No Brasil, as solicitações de registro de medicamentos são avaliadas e concedidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia sob regime especial vinculada ao Ministério da Saúde (MS), criada em 1999 por meio da Lei nº 9.782. As resoluções disponíveis para o processo de registro são bem estabelecidas e próprias para cada categoria de medicamento, as quais são determinadas pela Agência e denominadas: (i) novos, (ii) genéricos, (iii) similares, (iv) específicos, (v) dinamizados, (vi) fitoterápicos, (vii) notificação simplificada e (viii) produtos biológicos (CASTRO, 2012).

Considerando a relevância do tema justificada pelas dificuldades enfrentadas pelos pacientes portadores de doenças raras, em especial, a ausência de medicamentos e, quando existentes, a necessidade de recorrer à justiça para obtê-los por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), a ANVISA aprovou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 205/2017, que entrou em vigor em 27/02/2018 e que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. A nova resolução tem o objetivo de tornar os trâmites de registro de medicamentos de doenças raras mais céleres e de apoiar as ações de desburocratização, eficiência da Administração Pública e de responsabilidade dos fabricantes e importadores (ANVISA, 2018a).

Neste sentido, tendo em vista a magnitude científica e social que as doenças raras representam no mundo e a importância do registro de novas drogas para o tratamento destas enfermidades, este trabalho tem como objetivo principal analisar de

forma comparativa os procedimentos para solicitação de registro de medicamentos órfãos no âmbito da ANVISA, FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicine Agency), com enfoque nas categorias de medicamentos novos e produtos biológicos novos, visto que, de um modo geral os medicamentos registrados para tratar doenças raras se enquadram nas categorias supramencionadas. Além disso, considerou-se oportuno analisar de forma comparativa as exigências técnicas comuns das Resoluções RDC 55/2010, RDC 200/2017 e RDC 205/2017, bem como, as principais características do processo de registro de medicamentos novos na ANVISA, FDA e EMA; descrever e comparar o processo regulatório relativo à designação de medicamentos órfãos nos Estados Unidos e Europa e por fim, pesquisar a quantidade de medicamentos novos e produtos biológicos novos com indicação para doenças raras, aprovados pela ANVISA, FDA e EMA, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇAS RARAS NO BRASIL E NO MUNDO

O relatório da Organização das Nações Unidas (ONU) intitulado “Perspectivas da População Mundial: revisão de 2017”, revela que a população mundial atingiu 7,6 bilhões de habitantes e deve subir para 8,6 bilhões em 2030. De acordo com o referido relatório, a cada ano a população mundial aumenta em 83 milhões de pessoas.

Em dezembro de 2017, o Banco Mundial e a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgaram o relatório de monitoramento global<sup>1</sup> que revela que pelo menos metade da população mundial não tem acesso aos serviços essenciais de saúde. Além disso, 800 milhões de pessoas gastam mais de 10 % do orçamento familiar em despesas com saúde e a cada ano quase 100 milhões de pessoas são levadas para uma situação de extrema pobreza, devido a despesas com saúde.

Segundo a EURORDIS<sup>2</sup> (2017), as doenças raras afetam entre 6-8% da população no mundo e são frequentemente crônicas, progressivas, degenerativas e muitas vezes com risco de vida. Por serem doenças incapacitantes, a qualidade de vida dos pacientes é comprometida pela falta ou perda de autonomia. Ressalta-se ainda o elevado nível de dor e sofrimento para o paciente e sua família. Atualmente não existe cura eficaz e estima-se que existam cerca de 6 mil e 8 mil tipos de doenças raras. No geral, 75 % das doenças raras afetam crianças e 30 % dos pacientes morrem antes de completar cinco anos de idade. Oitenta por cento das doenças raras são de origem genética e o restante são resultantes de infecções (bacterianas ou virais), alergias e causas ambientais.

Por outro lado, o *National Institutes of Health - NHI* (Institutos Nacionais de Saúde)<sup>3</sup> declaram existir pelo menos 6,800 tipos de doença raras. Estima-se que entre 25-30 bilhões de americanos sejam acometidos por doenças raras. Esta estimativa tem sido utilizada pelas associações de pacientes portadores de doença rara por

---

<sup>1</sup> Relatório *Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report*, de dezembro de 2017.

<sup>2</sup> A EURORDIS (Organização Europeia de Doenças Raras) é uma aliança não-governamental de associações de pacientes centrada nos próprios pacientes. Esta aliança representa 792 associações de pacientes com doenças raras provenientes de 69 países e constitui, por isso, a voz dos 30 milhões de pacientes afetados pelas doenças raras na Europa.

<sup>3</sup> NHI é a Agência Nacional de Pesquisa Médica do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos.

várias décadas, para destacar que, embora as doenças de forma isolada possam ser raras, o número total de pessoas acometidas por uma doença rara é grande.

No Brasil, não há estimativas oficiais do número de pessoas afetadas por doenças raras. Caso se aplicasse as estimativas de 6 a 8 % da população (União Europeia), teríamos de 13 a 15 milhões de brasileiros acometidos por doenças raras (SILVA et al., 2015).

Considera-se doença rara o evento patológico caracterizado pela sua relativa baixa ocorrência, ou mesmo raridade da sua ocorrência, na população em geral. No entanto, cada país define limiares próprios para essa raridade (AITH et al., 2014). De acordo com critérios europeus, as doenças raras são caracterizadas como aquelas que colocam em risco a vida do paciente ou são cronicamente debilitantes, degenerativas e associadas à diminuição da expectativa de vida. Além disso, podem ser entendidas como doenças cuja incidência seja inferior a cinco casos em cada 10 mil habitantes (BOY; SCHRAMM, 2009). Em contrapartida, os Estados Unidos (EUA) definem o termo “doença rara” como qualquer doença ou condição que afete menos de 200 mil pessoas .

De acordo com Franco (2013), a definição de doenças raras não é universal e depende da legislação e políticas adotadas em cada região ou país. De um modo geral, doenças raras afetam um número limitado de indivíduos e são doenças de baixa prevalência (SCHIEPPATI et al., 2008). Por outro lado, OLIVEIRA; MELAMED; MACHADO (2011) descrevem que o termo “raras” é bastante subjetivo. Tal imprecisão espelha-se na variedade de definições encontrada em países tão distintos como Estados Unidos, Austrália, Japão, e aqueles que compõem a União Europeia.

O Quadro 1 ilustra a definição de doença rara a partir de critérios de prevalência, bem como a respectiva norma atrelada a esta definição. Conforme pode ser observado, a definição de doença rara difere de país para país em virtude da inexistência de uma definição única quanto à prevalência, que resulta, segundo WIEST (2010), no desconhecimento do número total de doenças no mundo e, em consequência disso, nota-se ausência de consenso quanto ao número total de doenças consideradas como rara. Este fato pode ser constatado no relatório de prevalência das doenças raras emitido pela Orphanet em janeiro de 2019, o qual descreve no assunto “limitação do estudo” que os dados de prevalência e incidência são apenas estimativas e não podem ser considerados absolutamente corretos.

Ainda, segundo o referido relatório há a possibilidade dos dados de prevalência serem superestimados em alguns casos, pois os estudos epidemiológicos são geralmente baseados em dados hospitalares de regiões com maior prevalência.

<b>País</b>	<b>Legislação – drogas órfãs</b>	<b>Critérios de prevalência<sup>4</sup></b>
OMS	-	0.65 – 1 pessoa para cada 1000 habitantes
Brasil	Portaria 199/2014 Resolução – RDC nº 205/2017	65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2000 mil indivíduos.
União Europeia (27 estados-membros)	Regulação de Medicamentos órfãos (Orphan Drug Regulation) nº 141/2000	Não mais que 5 % em cada 10 mil indivíduos
Estados Unidos	Lei de medicamentos órfãos (Orphan Drug Act) - janeiro de 1983	< 200 mil pessoas
Japão	Lei 145 – 10 de agosto de 1960 (revisada em 1993)	50 mil pessoas
Austrália	Therapeutic Goods Act - 1989 (revisado em 1997)	2 mil pessoas

Quadro 1: Definição de doença rara segundo critérios de prevalência  
Fonte: Adaptado de Franco (2013) e Oliveira; Melamed; Machado (2011)

Outro aspecto que pode ser observado, é que as legislações nos diversos países apresentados foram instituídas ao longo dos últimos 30 anos, sendo os Estados Unidos pioneiro. Assim, percebe-se que o tema passou a ser tratado recentemente, não sendo até então foco das políticas públicas.

De acordo com Simões, Lessa e Fagundes (2014), até o início dos anos 1980 os pacientes com doenças raras não faziam parte da agenda das autoridades governamentais. No entanto, a atuação de organizações de pacientes e movimentos sociais ao redor do mundo não apenas deu voz às necessidades dessas pessoas, como contribuiu para que as doenças raras passassem a ser consideradas um problema de saúde pública.

---

<sup>4</sup> Prevalência: mede a proporção de pessoas numa dada população que apresentam uma específica doença ou atributo, em um determinado ponto no tempo. No cálculo da prevalência, o numerador abrange o total de pessoas que se apresentam doentes num período determinado (casos novos acrescidos dos já existentes). Por sua vez, o denominador é a população da comunidade no mesmo período.

Atualmente, são conhecidas três grandes organizações no mundo com foco em doenças raras, a saber:

- Organização Europeia de Doenças Raras (EURORDIS – European Rare Disease Organization) que representa a voz dos pacientes com doenças raras na Europa;

- Organização Nacional para Doenças Raras (NORD – National Organization for Rare Disease), uma organização nacional americana para doenças raras;

- Orphanet que é uma organização que trabalha em mais de 40 países coletando dados relacionados às doenças raras e medicamentos órfãos, a partir de centros especializados, laboratórios, projetos de pesquisa e organizações de pacientes.

Segundo os autores Oliveira, Guimarães e Machado (2012), no Brasil, o tema “doenças raras” parece ganhar destaque em novembro de 2009 com a realização do I Congresso Brasileiro de Doenças Raras, em São Paulo. Esta reunião antecede a participação da delegação brasileira na VI Conferência Internacional sobre Doenças Raras e Medicamentos Órfãos, realizada em Buenos Aires, em março de 2010. No mesmo ano, foi realizada em São Paulo, a Primeira Caminhada de Apoio ao Portador de Doenças Raras, com a chancela da Secretaria Municipal da Pessoa Deficiente e com Mobilidade Reduzida (SMPED).

A realização do I Congresso Brasileiro de Doenças Raras marca o surgimento de um novo movimento social em saúde no país, ou seja, aquele que reúne portadores de doenças raras, seus familiares e profissionais de saúde com eles envolvidos. Os participantes do Congresso reivindicavam a criação de uma listagem das doenças raras e de medicamentos órfãos para posteriormente serem incluídos nas propostas específicas de políticas públicas. Neste contexto, tais indivíduos aspiram a se organizar em uma plataforma de associações de portadores, com o objetivo de representar os interesses de milhões de cidadãos brasileiros (OLIVEIRA; MELAMED; MACHADO, 2011).

De acordo com Vinhas de Sousa et al. (2010), durante anos a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos órfãos foram negligenciados, visto que a sua exploração não era considerada lucrativa, desencorajando as empresas farmacêuticas a investirem na pesquisa e no desenvolvimento, seja por motivo relacionado à dificuldade de produção ou ainda por serem destinados ao tratamento



de doenças raras. O autor Franco (2013) ratifica que, sem incentivos, muitas drogas órfãs não são desenvolvidas e autorizadas porque não são lucrativas para a indústria farmacêutica. Em consequência disso, as doenças raras são conhecidas como “doenças órfãs” porque, de um modo geral, a indústria farmacêutica não tem interesse em desenvolver medicamentos que muitas vezes são caros de produzir e que beneficiarão apenas um pequeno número de pacientes. Além disso, podem comprometer os lucros e o retorno sobre o investimento (MCCABE; CLAXTON; TSUCHIYA, 2005).

O termo “medicamento órfão” surge como consequência da publicação em 1962, nos Estados Unidos, da Emenda Kefauver-Harris ou Emenda da Eficácia dos Medicamentos que alterava a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*Federal Food, Drug and Cosmect Act*), aprovada em 1938. A referida Emenda obrigou os fabricantes de medicamentos a apresentarem resultados de eficácia e segurança de seus produtos por meio de estudos clínicos, retroativamente ao ano de 1938, devido à tragédia da talidomida, substância que provocou defeitos congênitos em milhares de crianças ao redor do mundo. Como consequência desta e de outras medidas legais, a fabricação do medicamento deixou ser “economicamente interessante” para os fabricantes (OLIVEIRA; MELAMED; MACHADO, 2011).

De acordo com o pesquisador da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Dr. Claudio Cordovil, os estudiosos da área destacam várias razões pelas quais o desenvolvimento de um medicamento torna-se pouco interessante para a indústria farmacêutica: mercado limitado que não justifica o investimento, número reduzido de pacientes para a realização de testes clínicos consistentes, falta de conhecimento sobre os mecanismos da doença, baixa conscientização da sociedade e consequente falta de massa crítica (OLIVEIRA, 2015). Por outro lado, Putzeist et al. (2013) destacam que o desenvolvimento de drogas órfãs permanece complexo, não somente pela disponibilidade limitada de pacientes, mas também, pelo escasso conhecimento sobre diagnóstico e avaliação de tratamento eficaz em doenças raras.

Ainda convém lembrar que milhões de pacientes portadores de doenças raras se ressentem da falta de visibilidade para seus problemas – falta de informação, ausência ou insuficiência de tratamentos adequados, mesmo aqueles considerados paliativos, até a falta de profissionais de saúde capacitados para lhes garantir os cuidados necessários (DOMINGUEZ, 2015).

Com o intuito de estimular o desenvolvimento de drogas órfãs, muitos países implementaram legislações que fornecem incentivos às indústrias farmacêuticas para desenvolverem medicamentos para doenças raras. Estes incentivos incluem desde exclusividade de mercado de até 10 anos, redução de tarifas e créditos fiscais, como também, celeridade nos procedimentos de comercialização e suporte técnico e científico (WÄSTFELT; FADEEL; HENTER, 2006).

Os Estados Unidos e a União Europeia empenharam-se para aprovar legislações de incentivo à produção de medicamentos órfãos em 1983 e 2000, respectivamente. Na Europa, desde a aprovação da Lei de Medicamentos Órfãos em 2000 até 2018, 1621 medicamentos receberam a designação “órfãos” e 139 receberam autorização de comercialização pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2019a).

Nos Estados Unidos, a FDA, por meio do Office of Orphan Products Development (OOPD) oferece incentivos para que as empresas farmacêuticas desenvolvam tratamentos para doenças raras. Desde 1983 até 2018, o programa ajudou a desenvolver e levar ao mercado mais de 700 medicamentos e produtos biológicos para tratar doenças raras (FDA, 2019).

Para a atribuição da categoria “medicamentos órfãos”, dois conceitos são utilizados conjuntamente: o epidemiológico (prevalência ou incidência da doença numa população) e o econômico (presunção de não rentabilidade do medicamento destinado à terapêutica da doença em questão) (VINHAS DE SOUZA et al., 2010).

Neste contexto, os estudos epidemiológicos podem fornecer indicação e instruções para pesquisa básica e clínica e, assim, determinar as causas e mecanismos das doenças raras e desenvolver métodos para prevenir, diagnosticar e tratar estas condições. As dificuldades na obtenção de diagnósticos definitivos contribuem para limitar os relatos e conseqüentemente o rastreamento desses diagnósticos. Adicionalmente, os pesquisadores estão identificando continuamente novas doenças ou variantes de doenças. Portanto, a epidemiologia das doenças raras, incluindo a determinação da prevalência (número de pessoas afetadas a qualquer momento), a incidência (número de novos casos em um determinado ano) e os padrões de doença (por exemplo, distribuição etária) na população é inexata. Além disso, algumas condições que inicialmente são classificadas como raras, eventualmente, ultrapassam essa categorização. Por exemplo, quando a Síndrome

da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) surgiu nos Estados Unidos, ela se enquadrava na definição regulatória de uma doença rara, afetando menos de 200 mil indivíduos (FIELD; BOAT, 2010). Quando avaliadas individualmente, as doenças raras são, de fato, pouco prevalentes. No entanto, quando consideradas em conjunto, elas passam a ser frequentes, o que recomendaria que fossem tratadas como um problema de saúde pública e objeto de políticas globais abrangentes e não focalizadas em uma ou outras doenças (OLIVEIRA; GUIMARÃES; MACHADO, 2012).

Vale ressaltar que os estudos sobre incidência e prevalência de doenças raras são de interesse de profissionais da saúde, de autoridades da saúde, de pacientes e suas famílias, de associações de pacientes e de laboratórios envolvidos com o diagnóstico e o desenvolvimento de terapias para estas condições. Além disso, as informações geradas neste tipo de estudo são importantes para as autoridades estimarem o peso dessas doenças para a sociedade e considerarem a implantação de programas de tratamento e prevenção (DE BOER; BALDO; GIUGLIANI, 2014).

## 2.2 VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL

No Brasil, até 1988, o Ministério da Saúde definia a Vigilância Sanitária como “um conjunto de medidas que visam elaborar, controlar a aplicação e fiscalizar o cumprimento de normas e padrões de interesse sanitário relativo a portos, aeroportos e fronteiras, medicamentos, cosméticos, alimentos, saneantes e bens, respeitada a legislação pertinente, bem como o exercício profissional relacionado a Saúde” (COSTA; ROZENFELD, 2000).

O Artigo 200 da Constituição Federal de 1988 estabelece, em seus incisos I e IV, a competência do SUS para controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde, e também fiscalizar e inspecionar alimentos, bebidas e águas para consumo humano. Desta forma, para regulamentar a estrutura e o funcionamento do SUS, foi aprovada a Lei Orgânica da Saúde – Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde e a organização e funcionamento dos serviços correspondentes. Essa Lei define, em seu artigo 6º, que estão incluídas no campo de atuação do SUS, a vigilância epidemiológica, Vigilância Sanitária (VISA), a saúde do trabalhador e assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica (DE SETA, PEPE, OLIVEIRA, 2006).

Dessa forma, frente a abrangência das ações sob sua responsabilidade, a vigilância sanitária passou a ser definida como:

... um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde abrangendo:

I – O controle de bens de consumo que direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendida todas as etapas e processos da produção ao consumo; e,

II – O controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde. (AITH et al., 2014)

Em linhas gerais, a VISA tem a responsabilidade pelo controle sanitário sobre medicamentos, alimentos e bebidas, resíduos de agrotóxicos, cosméticos, produtos de higiene e perfumes, saneantes, equipamentos e materiais hospitalares, hemoterápicos, imunobiológicos, sangue e hemoderivados, órgãos e tecidos humanos para uso em transplante, radioisótopos, radiofármacos, cigarros, assim como produtos que envolvem risco à saúde obtidos por engenharia genética. Também exerce o controle sanitário dos serviços de saúde, dos portos, aeroportos e fronteiras, das instalações físicas, equipamentos tecnologias, ambientes e processo envolvidos em todas as fases de produção destes bens e produtos e o controle da destinação de seus resíduos, do transporte e da distribuição dos produtos acima referidos (PIOVESAN, 2002a).

De acordo com os autores De Seta, Pepe e Oliveira (2006), a VISA é um dos braços executivos que estruturam e operacionalizam o SUS na busca da concretização do direito social à saúde e possui como função principal eliminar ou minimizar o risco sanitário envolvido na produção, circulação e consumo de certos produtos, processos e serviços.

Ressalta-se, no entanto, que os serviços de vigilância sanitária, em um ou outro momento, deram sinais de crise e incompetência administrativa e sanitária. Mas foi na segunda metade da década de 90 que a crise chegou ao seu limite, impulsionando o processo de mudanças. A crise se expressou em diversas demonstrações da incapacidade do mercado garantir, por si mesmo, os interesses sanitários da coletividade: uma epidemia de falsificação de medicamentos e sua colocação no

mercado, com essas e outras irregularidades (pílula de farinha), tomou conta da mídia, que deu grande destaque a numerosos eventos (COSTA, 2009).

Estes fatos, entre muitos outros, contribuíram de forma determinante para a estruturação do campo da regulação do medicamento. Depois de quase uma década de SUS, em 1999 foi promulgada a Lei nº 9.782, em que se definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e criou a ANVISA.

Uma vez que o objeto deste trabalho não é estudar a evolução histórica da vigilância sanitária no Brasil, a seguir apresenta-se o Quadro 2 que sintetiza os fatos mais marcantes deste percurso, baseado em fontes de pesquisa de autores estudiosos sobre o tema, tais como, Costa (1999), Rozemfeld (2000), Luchese, et al (2006), De Seta, Pepe e Oliveira (2006).

<b>PERÍODO</b>	<b>FATO HISTÓRICO</b>
1808	<b>Chegada da família real</b> A chegada da família real portuguesa, em 1808, desencadeou profundas mudanças, relacionadas com a nova inserção do Brasil nas transformações da ordem capitalista mundial e com as necessidades de aumentar a produção, defender a terras e cuidar da saúde da população. Intensificou-se o fluxo de embarcações e a circulação de passageiros e mercadorias. Com isso, o controle sanitário torna-se necessário para evitar as doenças epidêmicas e promover a aceitação dos produtos brasileiros no mercado internacional (ROZENFELD, 2000).
1820	<b>Criação da inspetoria de Saúde Pública do Porto do Rio de Janeiro</b> A criação da inspetoria de Saúde Pública do Porto do Rio de Janeiro em 1820 contribuiu para o estabelecimento de normas para organizar a vida nas cidades, cujas práticas se espelharam no modelo europeu da polícia médica. Assim, passaram a ser objeto de regulamentação médica os vários aspectos da vida urbana da época, tais como, o isolamento de doentes portadores de moléstias, os cemitérios, gêneros alimentícios, açougues, matadouros, casas de saúde, medicamentos, entre outros (OLIVEIRA, L. R. et al., 2015).
1832	<b>Promulgação do Código de Posturas</b> Em 1832 foi promulgado o Código de Posturas elaborado pela Câmara Municipal do Rio de Janeiro. O Código estabelecia normas para cemitérios, enterros, doenças contagiosas, pântanos, águas infectadas, matadouros, currais, açougues e gêneros alimentícios, para o exercício da medicina e da farmácia, para o controle de medicamentos, hospitais, casas de saúde e fábricas (ROZENFELD, 2000).

Quadro 2: Síntese da evolução da vigilância sanitária no Brasil  
Fonte: Costa (1999), Rozemfeld (2000), Luchese, et al (2006), De Seta, Pepe e Oliveira (2006).

PERÍODO	FATO HISTÓRICO
1953	<p><b>Criação do Ministério da Saúde</b></p> <p>A década de 1950 trouxe mudanças importantes com a criação do Ministério da Saúde (Lei 1920/53) e a publicação da Lei 1.944/53 que tornou obrigatória a iodinação do sal de cozinha com fins de controle do bócio endêmico, constituindo-se em uma das mais importantes iniciativas na área de alimentos, para controle de uma doença.</p>
1954	<p>Criação do Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM), para realizar análise e estabelecer padrões.</p>
1961	<p><b>Código Nacional de Saúde</b></p> <p>Código regulamentado por meio da Lei nº 2.312/54 que estabelecia normas gerais sobre defesa e proteção da saúde e atribuía ao Ministério da Saúde a atuação na regulação de alimentos, estabelecimentos industriais e comerciais.</p> <p>Transformação do LCCDM em Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA).</p>
Década de 70	<p>Década marcada por importante revisão da legislação sanitária, com destaque para as Leis nº 5.991/73 , nº 6.360/76 , nº 6.368/76 (revogada pela Lei nº 11.343/2006), voltadas para a área de medicamentos, e a Lei nº 6.437/77 , que estabelece o fluxo do processo administrativo-sanitário e configura as infrações sanitárias e as penalidades.</p> <p>Em 1976, destaca-se também a reestruturação do MS culminando na criação da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) por meio do Decreto nº 79.056/76.</p>
1981	<p><b>Criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)</b></p> <p>O LCCDMA foi transferido para a Fundação Oswaldo Cruz, onde renasceu com estrutura moderna e novo nome - INCQS.</p>
Década de 90	<p><b>1990:</b> Instituição do SUS por meio da Lei 8.080/90 e do código de defesa do consumidor (Lei. 8.078/90).</p> <p><b>1990:</b> O governo Collor fez uma reformulação geral na Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS/MS), sob influência forte das ideias liberalizantes. Entretanto, a busca de eficiência administrativa, por meio da simplificação da organização da SNVS/MS – que perdeu o “nacional” do nome e se transformou em SVS/MS – sem considerar sua missão sanitária, gerou, na verdade, um esquema de aprovação rápida de petições sem a devida análise técnica, o que gerou suspeitas de corrupção (DE SETA, PEPE E OLIVEIRA, 2006).</p> <p><b>1994:</b> Em 26 de agosto de 1994 foi formalizada a intenção de criar um sistema nacional de vigilância sanitária através da publicação da Portaria GM/MS nº 1.565, que definia o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, sua abrangência, a distribuição das competências da União, dos Estados e dos municípios, além de estabelecer “procedimentos para a articulação política administrativa das três esferas de governo do Sistema Único de Saúde” e as bases para a descentralização da execução das ações de vigilância sanitária. Esta portaria incorporava o conceito de vigilância em saúde, no qual se inclui a vigilância sanitária como componente, e contemplava prioritariamente a descentralização política administrativa das ações de vigilância sanitária (LUCHESE, 2001).</p>

Quadro 2 – continuação: Síntese da evolução da vigilância sanitária no Brasil  
Fonte: Costa (1999), Rozemfeld (2000), Luchese, et al (2006), De Seta, Pepe e Oliveira (2006).

PERÍODO	FATO HISTÓRICO
Década de 90	<p><b>1995:</b> Início do primeiro ano do Governo Fernando Henrique Cardoso, a nova direção da SNVS tinha como objetivo dar continuidade ao projeto de reestruturação completa da vigilância sanitária federal e transformar a SNVS em uma autarquia de caráter especial. Diante das pressões do seguimento produtivo e enfrentando sérios problemas, como a falsificação de medicamentos, o projeto de criação de uma agência regulatória forte ganhou destaque naquele período (GAVA, 2005).</p> <p><b>1998:</b> Em 30/12/1998, o presidente da República Fernando Henrique Cardoso apresentou a Medida Provisória nº 1791 ao Congresso Nacional, com a proposta que definia o SNVS e criava a ANVISA. Essa Medida Provisória (MP) foi aprovada, em tempo recorde, na convocação extraordinária do Congresso Nacional, em 13 de janeiro de 1999, por votação simbólica, ou seja, as lideranças de todos os partidos concordaram com sua aprovação por aclamação.</p> <p><b>1999:</b> A conversão da MP resultou na Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que criou a ANVISA, em substituição à Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (DE SETA et al, 2006), a primeira agência reguladora brasileira da área social.</p>
2016	Em 2016, entre as novas leis aprovadas pelo Congresso Nacional, duas aprimoram o marco legal da vigilância sanitária no Brasil, instituído pelas Leis nº 6.360/1976, nº 6.437/1977 e nº 9.782/1999. São elas: as Leis nº 13.410 e nº 13.411, ambas publicadas em 28 de dezembro de 2016, referentes aos produtos sujeitos à vigilância sanitária (ANVISA, 2017a).

Quadro 2 – continuação: Síntese da evolução da vigilância sanitária no Brasil  
Fonte: Costa (1999), Rozemfeld (2000), Luchese, et al (2006), De Seta, Pepe e Oliveira (2006).

### 2.2.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária

No Brasil, as atividades de vigilância sanitária são competência do SNVS, que se encontra vinculado ao SUS e atua de maneira integrada e descentralizada em todo o território nacional. As responsabilidades são compartilhadas entre as três esferas de governo – União, Estados e Municípios -, sem relação de subordinação entre elas. Dentro do SNVS, a ANVISA é a responsável pela coordenação do sistema e atua em questões de âmbito federal, acompanhando e coordenando a execução de ação sanitária em todo o país. O SNVS é definido como o conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, executado por instituições da Administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que exerçam atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária (BRASIL, 1999).

A ANVISA é definida pela Lei 9.782 de 1999 como uma agência reguladora criada no modelo de autarquia sob regime especial, condição que lhe assegura autonomia em relação à Administração Direta, vinculada ao Ministério da Saúde e com sede e foro no Distrito Federal. O modelo institucional estrutura-se no tripé: independência administrativa, autonomia financeira e estabilidade dos seus dirigentes. Tudo isso para reduzir os riscos de interferência política no processo de regulação, bem como priorizar o estabelecimento de critérios técnicos de decisão, conferindo estabilidade e efetividade ao processo regulatório. A missão da ANVISA é proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do SUS (ANVISA, 2017b). Para o efetivo cumprimento de sua missão, atua conjuntamente com os serviços de vigilância sanitária dos estados, Distrito Federal, municípios e demais órgãos relacionados ao tema, configurando, assim, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

A referida Lei, estabelece as competências exclusivas da Agência e define no seu Artigo 6º a sua finalidade institucional:

“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, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle dos portos, aeroportos e fronteiras”.

Para cumpri-la, a ANVISA deve: coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; fomentar e realizar estudos e pesquisas no âmbito de suas atribuições; estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária; estabelecer normas e padrões sobre limites de contaminantes, resíduos tóxicos, desinfetantes, metais pesados e outros que envolvam risco à saúde; autorizar o funcionamento de empresas de fabricação, distribuição e importação dos produtos sob sua responsabilidade; conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação; conceder e cancelar o certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação; entre tantas outras atribuições.



Além disso, a ANVISA poderá delegar aos Estados, ao Distrito Federal e aos Municípios a execução de algumas atribuições que lhe são próprias. Incumbe, ainda, à Agência, respeitada a legislação em vigor, regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam a risco a saúde pública, tais como:

- I - Medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;
- II - Alimentos, inclusive bebidas, águas envasadas, seus insumos, suas embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários;
- III - Cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes;
- IV - Saneantes destinados à higienização, desinfecção ou desinfestação em ambientes domiciliares, hospitalares e coletivos;
- V - Conjuntos, reagentes e insumos destinados a diagnóstico;
- VI - Equipamentos e materiais médico-hospitalares, odontológicos e hemoterápicos e de diagnóstico laboratorial e por imagem;
- VII - Imunobiológicos e suas substâncias ativas, sangue e hemoderivados;
- VIII - Órgãos, tecidos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições;
- IX - Radioisótopos para uso diagnóstico in vivo e radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia;
- X - Cigarros, cigarrilhas, charutos e qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco;
- XI - Quaisquer produtos que envolvam a possibilidade de risco à saúde, obtidos por engenharia genética, por outro procedimento ou ainda submetidos a fontes de radiação.

A ANVISA também exerce o controle sanitário de ambientes e de produtos e serviços com impacto na saúde, o que engloba: portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegários; comercialização; produção, envolvendo processos, insumos e tecnologias. Realiza atividades de regulamentação, regulação econômica, registro, inspeção, anuência prévia de patentes (de produtos e processos farmacêuticos), fiscalização de produtos, serviços e de suas propagandas. A Figura 1 mostra um resumo do escopo das principais atividades da ANVISA.



Figura 1: Escopo de atividades da ANVISA  
 Fonte: Elaboração própria

Esse variado leque de atribuições evidencia que a ANVISA dispõe de amplo poder de polícia para autorizar ou interditar o funcionamento de empresas e estabelecimentos de saúde, registrar ou recusar registro de produtos de interesse da saúde, monitorar a evolução dos preços dos medicamentos, possuindo inclusive poderes normativos, principalmente por meio de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e as Instruções Normativas (INs) que devem ser baseadas na legislação, pois as agências reguladoras não podem inovar na ordem jurídica ou contrariá-la, e tão pouco criar novos deveres ou direitos. Neste sentido, a ANVISA passou a adotar a consulta pública como uma prática introduzida na atividade normativa, por meio do qual os dirigentes da ANVISA submetem uma proposta normativa a comentários e sugestões do público em geral por um prazo determinado. Os demais serviços de vigilância sanitária integrantes do SNVS, distribuídos nas esferas estadual e municipal de gestão, também dispõem de poder de polícia no âmbito de suas competências (COSTA, 1999).

Saliente-se ainda que desde novembro de 2016 a ANVISA tornou-se membro da Conferência Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para o

Registro de Medicamentos de Uso Humano, conhecida como ICH, do inglês “International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use”. Como membro, a ANVISA tem o direito de indicar especialistas para compor os grupos de trabalho do ICH, contribuindo de forma mais efetiva na elaboração e aprovação de guias. Portanto, a participação da Agência favorece de uma certa forma o alinhamento da legislação brasileira sobre medicamentos às melhores práticas internacionais.

### 2.2.2 Histórico da origem dos medicamentos

Para preservar e restaurar a saúde, desde a Antiguidade, o homem vem fazendo uso dos mais variados recursos. Entre estes recursos, destaca-se a utilização de medicamentos de origem natural. Com certeza, a principal contribuição para o desenvolvimento da terapêutica moderna foi a utilização das plantas medicinais, inicialmente pelos egípcios e que depois foi se alastrando para outras regiões do mundo. Contudo, foi somente no século XIX que se iniciou a procura pelos princípios ativos presentes nas plantas medicinais, criando assim, os primeiros medicamentos com as características conhecidas atualmente (CALIXTO; SIQUEIRA JUNIOR, 2008).

Os autores Ansel, Popovich e Allen jr. (2000), assim como, Calixto e Siqueira Junior (2008), destacam exemplos importantes de medicamentos isolados de plantas, como o isolamento da morfina a partir do ópio pelo farmacêutico alemão Friederich Sertürner em 1805, o qual contribuiu para uma série de isolamentos de outros ativos a partir de plantas medicinais; Joseph Caventou e Joseph Pelletier combinaram seus talentos e isolaram a quinina e a cinchonina a partir da quina, e a estricnina e a brucina da noz-vômica; Pelletier, junto com Pierre Robiquet isolaram a cafeína, e Robiquet, sozinho separou a codeína do ópio; a atropina (antagonista muscarínico) isolada da *Atropa beladonna* por Mein em 1831; a digoxina (digitálicos) isolada por Claude-Adophe Nativelle a partir da *Digitalis lanata* e o curare (relaxante muscular) isolado por Winstersteiner e Dutcher em 1943 do *Chondrodendron tomentosum*.

Vale ressaltar que a descoberta da salicina a partir da planta *Salix* sp é considerada o marco histórico da química medicinal. A partir da salicina foi realizada a primeira modificação estrutural, originando o ácido salicílico em 1839. A partir do ácido salicílico, o químico Felix Hoffman sintetizou o ácido acetilsalicílico (AAS) em 1889. O AAS é o analgésico centenário e primeiro produto sintético obtido para fins

terapêuticos originado a partir de um glicosídeo natural (salicina) identificado como princípio ativo de *Salix* sp (BARREIRO; BOLZANI, 2009).

Outras descobertas importantes de alguns medicamentos que marcaram a história da humanidade surgiram nas primeiras décadas do século XX. Pode ser mencionada a descoberta da sulfonamida, e, mais tarde, da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928. A produção em escala industrial da penicilina foi uma das maiores contribuições da indústria farmacêutica para a terapêutica durante a Segunda Guerra Mundial, evitando assim a morte de milhares de pessoas.

De acordo com a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, medicamento é definido como um produto farmacêutico obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. O medicamento é considerado uma ferramenta primordial para intervir na evolução da doença, seja na intenção da cura ou na minimização dos efeitos da mesma no corpo humano. Contudo, dados os aspectos de toxicidade e nocividade à saúde pública, os medicamentos podem causar sérios danos aos organismos dos indivíduos (GAVA, 2005).

Segundo Luchese (2001), um medicamento produzido e distribuído sem a observância de todos os requisitos que garantem sua qualidade, segurança e eficácia, representa um grande risco à população. Por conseguinte, apesar de todos os benefícios trazidos pela descoberta de novos medicamentos, é importante enfatizar que se fabricados sem assegurar a devida qualidade e segurança, podem até mesmo levar a morte.

Dentre alguns exemplos de medicamentos fabricados no Brasil sem padrões de qualidade apropriados, destaca-se o “caso celobar”. Em meados de 2003, a população brasileira acompanhou, alarmada, o noticiário sobre a morte de mais de 20 pessoas após terem ingerido o produto *Celobar*. De acordo com a investigação, foi comprovada a presença de grande quantidade de carbonato de bário o que provocou envenenamento (TUBINO; SIMONI, 2007).

Assim, devido à relevância social e sanitária do medicamento e por sua importância, às vezes decisiva para a saúde dos indivíduos e da coletividade, os medicamentos tornaram-se alvo de extensa regulamentação, que abrange toda sua cadeia produtiva, desde a pesquisa, registro, produção, distribuição, até a dispensação e utilização pelo usuário (SAID, 2004).

Isto posto, para assegurar a qualidade, segurança e a eficácia dos medicamentos que circulam no mercado, deve-se observar o cumprimento dos regulamentos e a atuação de fiscalização. Portanto, a concessão de autorização de funcionamento, certificação de boas práticas de fabricação e a concessão de registro dos medicamentos pelo órgão regulador são etapas importantes para a garantia de qualidade dos medicamentos que são produzidos e deve merecer atenção especial por parte das autoridades sanitárias.

Segundo Gava (2005), o Estado surge neste contexto como responsável pela proteção da saúde dos consumidores, cabendo-lhe zelar pelos interesses coletivos, intervindo nas atividades de produção e comercialização dos produtos e prestação de serviços.

### 2.2.3 Registro de medicamentos no Brasil

O registro de medicamento é utilizado pelos órgãos reguladores como um instrumento de controle sanitário para avaliar o cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionados com a eficácia terapêutica, segurança e qualidade dos produtos que serão introduzidos no mercado para comercialização.

A base legal aplicável ao registro de medicamentos no Brasil foi estabelecida pela Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, que institui que nenhum medicamento, inclusive o importado, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde. Assim, qualquer produto, independentemente da natureza (vegetal, animal, mineral ou sintética), que possuir alegações terapêuticas, deve ser considerado medicamento e precisa de registro para ser fabricado e comercializado (ANVISA, 2018). Além disso, a referida Lei prevê cinco anos de validade para o registro de um medicamento, podendo este ser revalidado por períodos iguais ou sucessivos.

Dentro do SNVS a competência da concessão do registro é da esfera federal, porém, este ato é compartilhado em responsabilidade com as outras esferas do sistema uma vez que o monitoramento é efetuado por todo o sistema de vigilância sanitária. No Brasil, a ANVISA é a autoridade sanitária responsável pela concessão dos registros de medicamentos. No entanto, até 1999, os registros de medicamentos

eram realizados pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

A publicação do deferimento do registro ocorre no DOU (Diário Oficial da União) e é suficiente para comprovar a concessão dada pela ANVISA, dispensando a emissão posterior de quaisquer documentos que impliquem na repetição do ato, tais como, certidões, declarações, entre outros. Após a publicação do registro, o medicamento está autorizado a ser comercializado em todo o território nacional e deve, obrigatoriamente, corresponder ao que foi avaliado e autorizado pela ANVISA, não sendo permitida qualquer alteração sem prévia autorização da Agência, conforme estabelecido no Art. 13 da Lei nº 6.360/1976. A ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do medicamento e/ou requerer novas provas para comprovação de eficácia e segurança clínica, caso ocorram fatos que deem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Segundo Said (2002), todo o processo de análise pelo órgão competente para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da legislação sanitária vigente, a qual abrange toda a cadeia, da pesquisa clínica à produção, distribuição e consumo. Portanto, uma falha em qualquer ponto dessa cadeia pode interferir nos critérios da qualidade do medicamento e ser determinante da inadequabilidade de seu uso, podendo ocasionar a retirada do produto do mercado mediante o cancelamento do registro ou o recolhimento de lotes produzidos.

De acordo com o tipo de registro requerido, os medicamentos são enquadrados em diferentes categorias regulatórias: novo, genérico, similar, específico, fitoterápico, biológico e dinamizado, entre outros. O Quadro 3 traz a definição de cada uma dessas categorias de medicamento. No entanto, como o foco deste trabalho são os medicamentos órfãos, a discussão ficará concentrada nas categorias de medicamento novo sintético<sup>24</sup> e produto biológico novo<sup>25</sup>.

---

<sup>24</sup> Medicamento novo sintético: medicamento com Insumo Farmacêutico Ativo - IFA novo no país;

<sup>25</sup> Produto biológico novo: é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso).

CATEGORIA	DEFINIÇÃO
<b>NOVO</b>	O termo “medicamento novo”, é utilizado para se referir a medicamentos com Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) inédito no país. Quando se utiliza o termo “medicamento novo” sem outro complemento não se está referindo, portanto, a produtos biológicos, fitoterápicos, homeopáticos, medicamentos ditos “específicos”, medicamentos isentos de registro, e nem tampouco a cópias (genéricos e similares).
<b>GENÉRICO</b>	Aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência <sup>26</sup> , apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência podendo, com este, ser intercambiável. A intercambiabilidade, ou seja, a segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico, é assegurada por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação in vitro, através dos estudos de equivalência farmacêutica e in vivo, com os estudos de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os medicamentos genéricos podem ser identificados pela tarja amarela na qual se lê "Medicamento Genérico". Além disso, deve constar na embalagem a frase “Medicamento Genérico Lei nº 9.787/99” (Lei nº 9.787, de 10/02/1999).
<b>SIMILAR</b>	Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Medida Provisória nº 2.190-34, de 2001);
<b>ESPECÍFICOS</b>	São considerados medicamentos específicos os produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja (s) substância (s) ativa (s), independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador.
<b>FITOTERÁPICO</b>	São aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais. Os medicamentos fitoterápicos, assim como todos os medicamentos, são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. A eficácia e a segurança devem ser validadas através de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas em bibliografia e/ou publicações indexadas e/ou estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos. A qualidade deve ser alcançada mediante o controle das matérias-primas, do produto acabado, materiais de embalagem e estudos de estabilidade.

Quadro 3: Definição das diferentes categorias de medicamentos

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2018a

<sup>26</sup> Produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (Lei nº 9.787, de 10/02/1999).

CATEGORIA	DEFINIÇÃO
<b>Biológicos</b>	Os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada. Devido ao fato de muitos produtos poderem ser classificados como biológicos, tornou-se essencial estabelecer os limites de abrangência da norma que regulamenta o registro desses medicamentos a fim de que as particularidades de cada categoria pudessem ser melhor avaliadas e especificadas na legislação. Atualmente, a legislação de registro de medicamento biológicos abrange quatro categorias de produtos, as quais são listadas a seguir: Vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos (medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos, anticorpos monoclonais e medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos).
<b>Dinamizado</b>	Medicamento preparado a partir de substâncias que são submetidas a triturações sucessivas ou diluições seguidas de sucussão, ou outra forma de agitação ritmada, com finalidade preventiva ou curativa a serem administrados conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica ou antroposófica. O registro de medicamentos dinamizados é regulamentado pela RDC 26/2007.

Quadro 3 - continuação: Definição das diferentes categorias de medicamentos  
Fonte: Adaptado de ANVISA, 2018a

Conforme Figura 2, a primeira etapa para solicitar um registro de medicamento na ANVISA, seja ele sintético ou biológico, destinado ou não para doença rara, consiste na regularização sanitária da empresa requerente, a qual deve possuir os documentos legais válidos, tais como, Autorização de Funcionamento, Licença Sanitária e Certificado de Boas Práticas de Fabricação, expedidos pelo órgão sanitário competente.

A segunda etapa consiste na elaboração do dossiê de registro o qual deve ser instruído com os documentos exigidos na lista de verificação estipulada para cada assunto de petição e disponível no sistema de “Consulta de Assuntos” no sítio eletrônico da ANVISA, entre outras orientações da Agência, tais como, nota técnica, orientação de serviço, perguntas e respostas, etc.

As páginas do dossiê devem ser sequencialmente numeradas e assinadas pelo representante legal e responsável técnico da empresa, o qual também deverá rubricar todas as páginas. Segundo o Art. 5º da Resolução-RDC nº 25, de 16 de junho de 2011, os documentos protocolizados na ANVISA por meio do atendimento presencial deverão conter folhas separadoras entre um item e outro constante na lista de verificação. Além disso, os documentos devem ser apresentados em papel formato



A4 e cada volume não deverá exceder 200 (duzentas) folhas reunidas com o uso de colchetes.

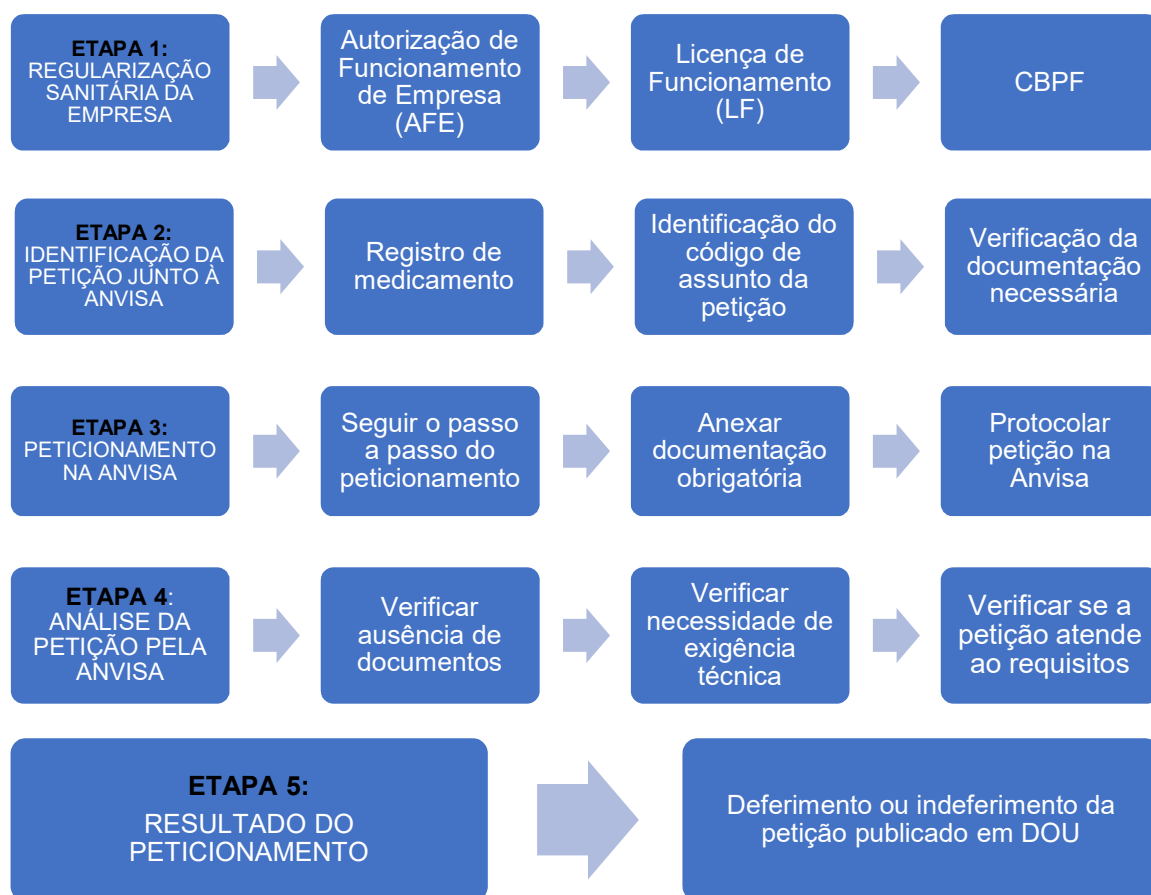


Figura 2: Fluxo de registro de medicamentos na ANVISA  
Fonte: adaptado BRASIL, 2018b

Destaca-se que um dossiê de registro de medicamento devidamente elaborado, contribui para uma leitura clara e viabiliza a análise técnica tornando-a mais célere. Assim, a submissão completa do dossiê de registro propicia uma redução de custos, evita retrabalho de ambas as partes e emissão de exigências desnecessárias que aumentam os tempos regulatórios. Portanto, dossiês incompletos ou com informações inconsistentes geram má impressão e comprometem o lançamento do produto e o acesso do medicamento pela população.

A terceira etapa é peticionar o registro por meio do peticionamento eletrônico no site da ANVISA e selecionar o assunto desejado. Dependendo do tipo de petição, o protocolo pode ser realizado por meio do atendimento presencial ou virtual. Neste caso, o recebimento da petição pela ANVISA se dá pela internet, via sítio eletrônico da Agência, sem necessidade de remeter a documentação em papel. Assim, deve-se

seguir o passo-a-passo do peticionamento eletrônico e anexar a documentação obrigatória.

A análise da petição pela ANVISA é realizada na etapa 4 onde ocorre a verificação da documentação submetida e avaliação da necessidade de exigência técnica. A empresa tem até 120 dias improrrogáveis, contados a partir da data da confirmação do recebimento da exigência, para cumpri-la integralmente. Antes do início da análise técnica do dossiê de registro é realizada uma avaliação preliminar e superficial, com o intuito de verificar se todos os documentos requeridos foram instruídos no processo. Se o dossiê de registro estiver completo, o mesmo segue para análise técnica e é incluído na fila de petições que aguardam análise, conforme ordem cronológica de solicitação de registro.

Após a conclusão da análise da petição, a ANVISA encaminha o seu parecer final para publicação no DOU, que pode configurar no deferimento ou indeferimento da petição, caso seja atestado que o medicamento não cumpre com os requisitos sanitários obrigatórios, concluindo-se a etapa 5 do fluxo de registro de medicamento. No caso de indeferimento do pleito, a empresa pode contestar a decisão técnica da Agência por meio da interposição de recurso administrativo, o qual deve ser protocolado no prazo máximo de 10 dias após a publicação do indeferimento.

A Figura 3 representa o fluxograma de análise de petição de registro na ANVISA.

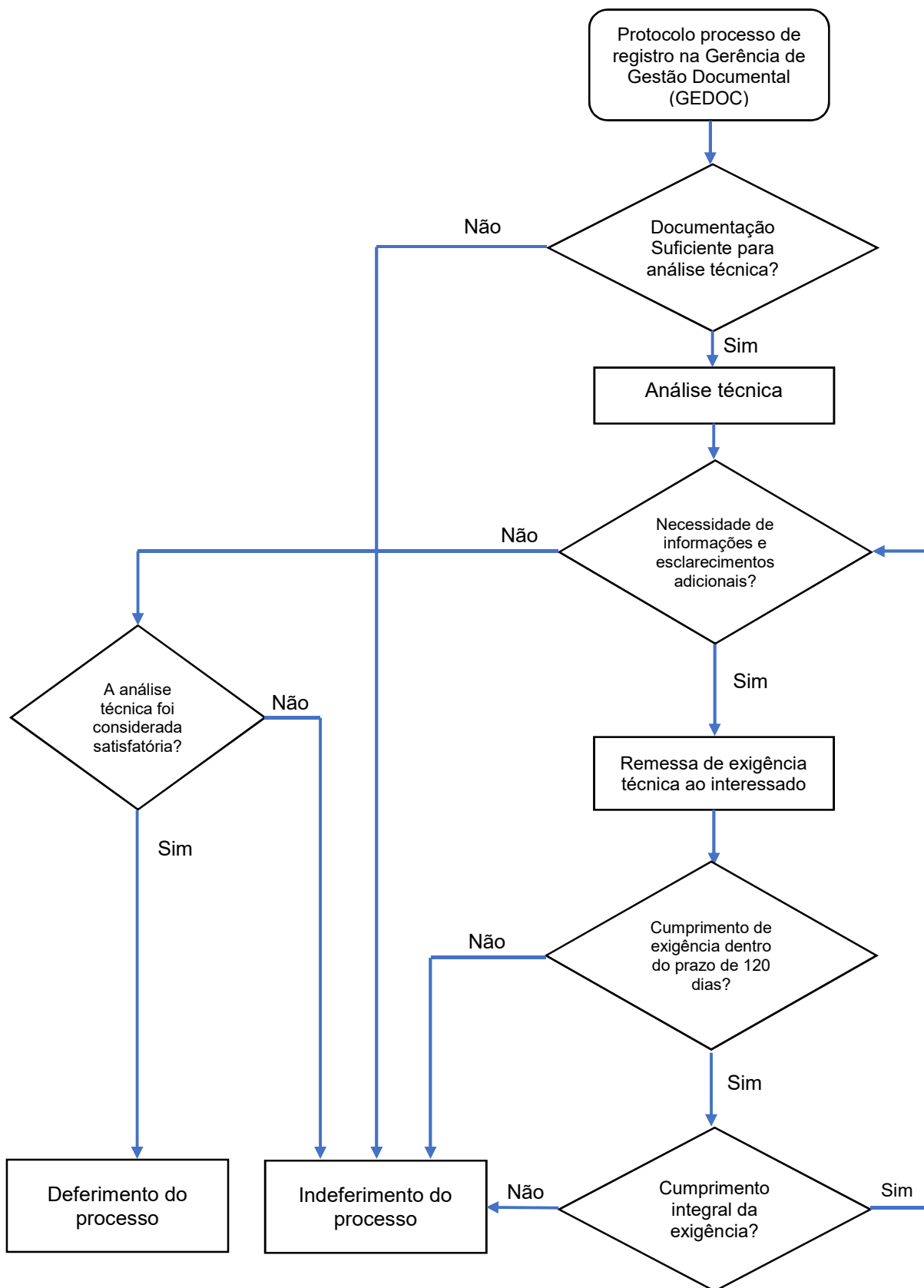


Figura 3: Fluxograma de análise de petições de registro de medicamentos na ANVISA  
 Fonte: (CARMO; NOGUEIRA; GRATIERI, 2017)

Desde março de 2015 estão disponíveis para consulta no sítio eletrônico da ANVISA os pareceres emitidos pela Agência referente ao processo de registro de medicamentos. O documento conhecido como “Parecer Público de Avaliação do Medicamento” (PPAM) traz uma síntese da avaliação técnica, incluindo o motivo que levou ao deferimento ou indeferimento da petição de registro. A consulta dos pareceres permite a pesquisa pelo nome do medicamento, princípio ativo, categoria regulatória, nome da empresa, decisão (deferido ou indeferido), período de publicação e registro por páginas. Nos resultados, além do parecer de avaliação, está disponível também a bula do medicamento nas versões para o paciente e profissional da saúde, forma farmacêutica, decisão e data de publicação.

Salienta-se que desde junho de 2018 tem havido um atraso na disponibilização do PPAM para consulta no sítio eletrônico da Agência. Pode-se mencionar, por exemplo, medicamentos cujo registro foi deferido em junho de 2018, e até o momento o PPAM não se encontra disponível para consulta. Além disso, a área técnica da ANVISA tem solicitado às empresas, por meio de ofício, o preenchimento do PPAM num prazo de 30 dias corridos e envio do mesmo para o e-mail da área técnica, porém, mesmo cumprindo o prazo estabelecido no ofício, o documento não tem sido disponibilizado prontamente, comprometendo o acesso da população ao racional técnico adotado pela Agência para determinado parecer, bem como, o conhecimento sobre os dados do medicamento, tais como, indicação, apresentações registradas, local de fabricação, etc. Quanto a bula do medicamento, nota-se que a mesma só é disponibilizada no bulário eletrônico da ANVISA após o lançamento do produto no mercado, ou seja, após o primeiro faturamento do medicamento. Neste caso, o texto de bula deve ser notificado no prazo máximo de 30 dias. Após a notificação, o mesmo fica disponível para consulta no bulário eletrônico da ANVISA. No entanto, enquanto o medicamento não é comercializado, a bula não é disponibilizada no bulário. Em consequência disso, a população não tem outro caminho para ter acesso às informações principais do produto registrado no Brasil, até que o PPAM seja disponibilizado para consulta.

## 2.3 ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DAS AGÊNCIAS REGULADORAS

### 2.3.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é dirigida por uma Diretoria Colegiada (DICOL) composta por cinco integrantes com mandatos de três anos, cujo começo e término não são coincidentes entre si e com o de eleições presidenciais, com a finalidade de minimizar ou afastar a interferência político-partidária e assim, garantir a continuidade das políticas institucionais. A DICOL é a instância decisória máxima da ANVISA e no processo de decisão recebe o apoio do Conselho Consultivo<sup>27</sup>, da Auditoria Interna<sup>28</sup> e da Ouvidoria. As reuniões da DICOL são abertas à participação da sociedade, já que são transmitidas e publicadas na internet, exceto quando se discute temas internos ou que requerem sigilo (ANVISA, 2018c).

Os dirigentes são sabatinados pelo Senado Federal antes de sua nomeação e tem estabilidade durante o período do mandato. Dentre os cinco, um é designado por decreto do Presidente da República e por indicação do Ministro da Saúde para exercer o posto de Diretor-Presidente (PIOVESAN, 2002).

Vale destacar que a estrutura organizacional da ANVISA passou por diversas mudanças desde a sua criação e foi alterada recentemente pela Resolução-RDC nº 251, de 28/11/2018. Atualmente o Regimento Interno da Agência está promulgado e aprovado por meio da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018.

De acordo com a RDC nº 255, a estrutura organizacional da ANVISA (Figura 4) compreende a Diretoria Colegiada, Primeira Diretoria, Segunda Diretoria, Terceira Diretoria, Quarta Diretoria, Quinta Diretoria, bem como, as unidades organizacionais vinculadas.

---

<sup>27</sup> O Conselho Consultivo da ANVISA é um órgão colegiado composto por doze membros titulares e seus respectivos suplentes, indicados pelos órgãos e entidades compostos por representantes da União, dos Estados, Municípios e Distrito Federal, dos produtores e comerciantes, da comunidade científica e da sociedade organizada e nomeados pelo Ministro de Estado da Saúde.

<sup>28</sup> A Auditoria Interna tem como função assessorar no que se refere a controle interno, a Diretoria Colegiada, os titulares das demais unidades organizacionais, bem como as unidades auditadas; realizar trabalhos de auditoria nas unidades organizacionais da Anvisa e realizar auditorias extraordinárias aprovadas pela Diretoria Colegiada.

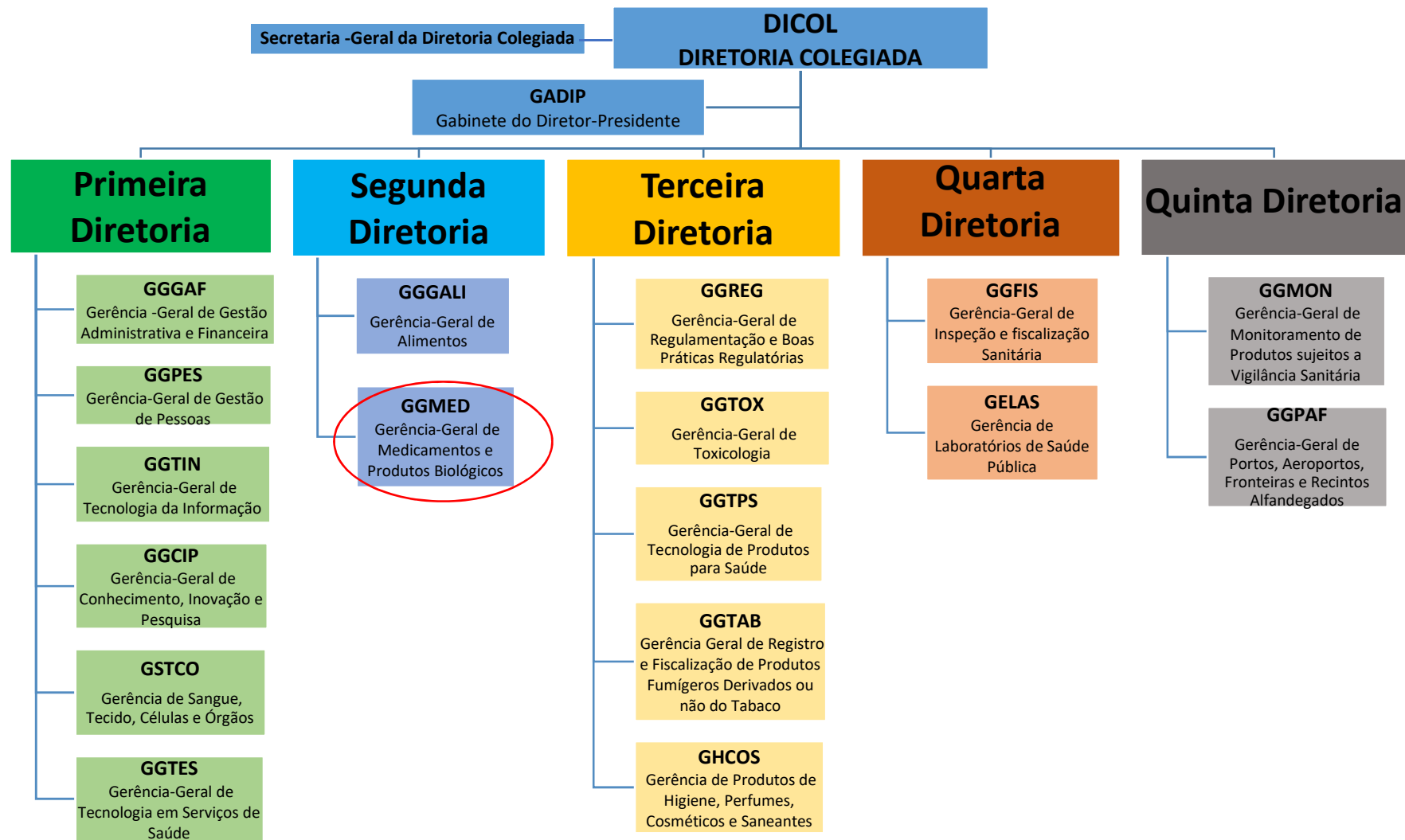


Figura 4: Estrutura organizacional da ANVISA  
 Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 251/2018 e 255/2018

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) está vinculada à Segunda Diretoria e é a área da ANVISA responsável por analisar e emitir parecer circunstanciado e conclusivo sobre tecnologia farmacêutica para as petições de registro de medicamentos novos, inovadores, biológicos, genéricos e similares. A Figura 5 mostra as subdivisões da GGMED.

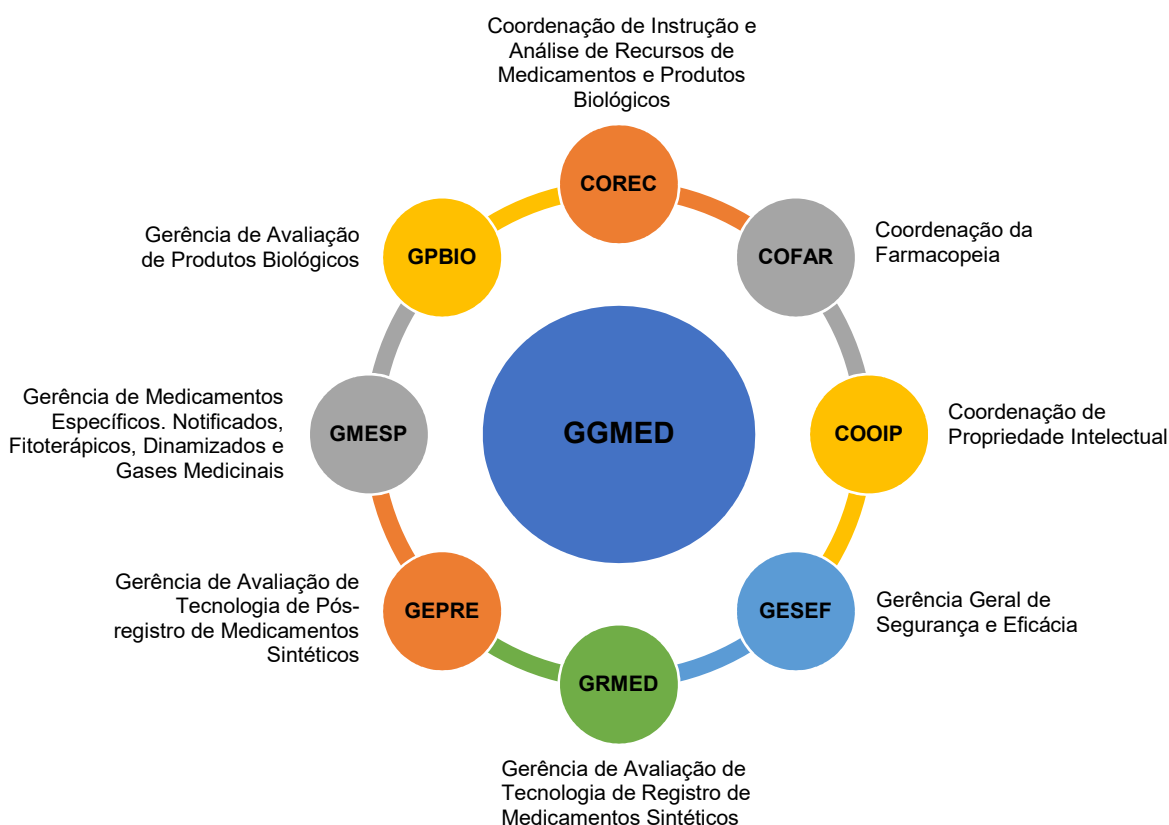


Figura 5: Subdivisões da GGMED  
 Fonte: Adaptado pela autora de ANVISA, 2018d

### 2.3.2 Administração de Alimentos e Medicamentos - FDA

A FDA (Food & Drug Administration) é a Agência Reguladora Americana situada dentro do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos<sup>29</sup>, cuja missão é melhorar e proteger a saúde e o bem-estar de todos os cidadãos americanos, por meio de serviços de saúde eficazes e avanços na medicina, saúde pública e serviços sociais (FDA, 2018a).

<sup>29</sup> Department of Health and Human Services

A FDA é formada por seis centros de produtos:

1. Centro de Segurança dos Alimentos e Nutrição Aplicada (CFSAN): regulamenta a maioria dos alimentos (com exceção da carne bovina, suína e aves, que são regulamentadas pelo Departamento da Agricultura dos Estados Unidos), aditivos alimentícios, fórmulas infantis, suplementos dietéticos e cosméticos.

2. Centro de Medicina Veterinária (CVM): regulamenta os alimentos e medicamentos administrados em animais domésticos, animais de granja, entre outros animais e dispositivos de uso veterinário.

3. Centro de Avaliação e Pesquisa de Produtos Biológicos (CBER): é responsável por regular os produtos biológicos para uso humano e assim proteger a saúde pública, garantindo que sejam disponibilizados no mercado produtos biológicos seguros e eficazes (FDA, 2018b).

4. Centro de Produtos do Tabaco (CTP): regulamenta os cigarros, tabaco de cigarro, tabaco para preparar cigarros e tabaco sem fumaça (TSF).

5. Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER): é responsável por regular desde os medicamentos isentos de prescrição, até àqueles vendidos sob prescrição médica, bem como, creme dental com flúor, antitranspirante, xampus para caspa, protetores solares (FDA, 2018c).

6. Centro de Equipamentos e Produtos Radiológicos para a Saúde (CDRH): regulamenta os dispositivos médicos que vão desde os termômetros, até as máquinas de hemodiálise e os produtos que emitem radiação, tais como, forno de microondas.

Além disso, a FDA é composta por um centro de investigação, denominado Centro Nacional de Pesquisa Toxicológica (NCTR), que tem como função apoiar os centros de produtos e fornecer tecnologia científica inovadora, treinamento e conhecimento técnico. Por fim, a FDA é composta de dois escritórios denominados Departamento de Assuntos Regulatórios (ORA) e Departamento do Diretor (OC). O primeiro é responsável por realizar as inspeções e assegurar o cumprimento dos regulamentos da FDA e o segundo, fornece liderança e orientação aos centros de produtos da FDA, centro de pesquisa e departamento de assuntos regulatórios (FDA, 2018d).

No início da década de 1980, os Estados Unidos criaram dentro da Food and Drug Administration (FDA), o Office of Orphan Products Development (OOPD), cuja missão é promover o desenvolvimento de produtos (medicamentos, produtos



biológicos, dispositivos ou alimentos médicos) que demonstrem potencial terapêutico para o diagnóstico e/ou tratamento de doenças raras, tais como, medicamentos, produtos para saúde, alimentos com propriedades terapêuticas, produtos biológicos.

Conforme apresentado na Figura 6, o CBER e CDER são os órgãos responsáveis pela avaliação técnico-científica do dossiê de registro de produtos biológicos novos e medicamentos sintéticos novos, respectivamente. Em contrapartida, o OOPD é responsável por avaliar as solicitações de designação de medicamento órfão submetidas pelas empresas; trabalhar junto aos médicos, universidades, indústrias e grupos de pacientes com doença rara e por fim, fornecer incentivos para as empresas integrantes do programa de designação de medicamento órfão, que estará melhor detalhado no capítulo 6.3 deste trabalho (FDA, 2018e). Além do programa de designação de medicamento órfão, o OOPD administra outros programas com o objetivo de incentivar o desenvolvimento de novos produtos. São eles:

- Programa de subsídios para produtos órfãos: fornece financiamento para investigações clínicas;
- Programa de subsídios para medicamentos de uso pediátrico: auxilia no desenvolvimento de produtos para saúde de uso pediátrico;
- Programa de produtos para saúde de uso humanitário: incentiva as empresas a desenvolverem produtos para saúde para o tratamento de doenças raras ou condições que afetem menos de 4.000 indivíduos por ano nos Estados Unidos.

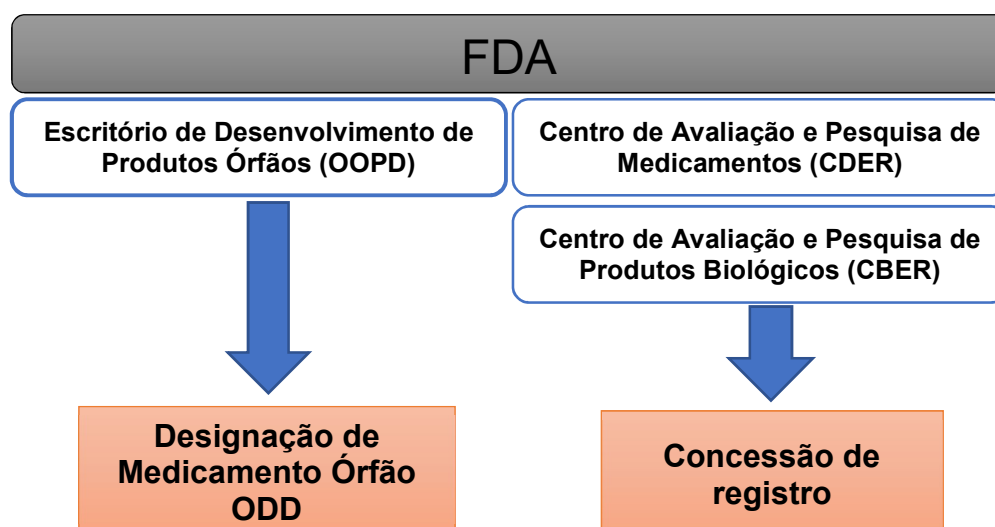


Figura 6: Órgãos da FDA responsáveis por conceder a designação de medicamento órfão e registro de medicamento

Fonte: Adaptado de Amaral (2016)

### 2.3.3 Agência Europeia de Medicamentos - EMA

A European Medicines Agency (EMA) foi criada em 1995 e desde março de 2019 está sediada em Amsterdã na Holanda, deixando a antiga sede localizada em Londres na Inglaterra. É uma Agência descentralizada da União Europeia responsável por coordenar a avaliação científica, monitorar e supervisionar os medicamentos na Europa. Atualmente, é composta por um grupo técnico formado por comitês científicos cuja função é emitir decisões e pareceres, além de garantir que as condições de qualidade, segurança e eficácia sejam cumpridas rigorosamente. Integram-se neste grupo sete comitês: Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), Comitê de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP), Comitê de Medicamentos Órfãos (COMP), Comitê de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC), Comitê Pediátrico (PDCO), Comitê de avaliação de risco de farmacovigilância (PRAC) e, por fim, o Comitê de Terapias Avançadas (CAT) (EMA, 2018a).

Compete ao Comitê dos Medicamentos Órfãos (COMP) emitir parecer acerca da designação de medicamento órfão, cabendo à Comissão Europeia (CE) tomar a decisão final (EURORDIS, 2018). O COMP é formado por um presidente e vice-presidente, um representante por Estado-Membro (28 Estados-membros<sup>30</sup>), um membro nomeado pela Islândia e Noruega, três membros nomeados pela Comissão Europeia, três membros representantes de associações de pacientes (nomeados pela Comissão Europeia) (EMA, 2018b). Os representantes dos Estados-Membros são nomeados pelo respectivo país, enquanto que o presidente é eleito pelos membros do COMP por maioria absoluta por meio do currículo dos candidatos. Os membros do comitê são nomeados por um período consecutivo de três anos.

Por outro lado, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) é responsável pela avaliação técnico-científica do dossiê de registro e por elaborar o parecer da Agência sobre qualquer questão relativa à avaliação dos medicamentos de uso humano. A decisão final, contudo, é de responsabilidade da Comissão Europeia que defere ou indefere uma solicitação de registro com base no parecer do

---

<sup>30</sup> Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, Dinamarca, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Estônia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polônia, Portugal, República Checa, Romênia, Suécia e Reino Unido\*.

\* O Reino Unido deixou a UE em 29 de março de 2019, depois que seus cidadãos votaram a favor de tal decisão em junho de 2016.

CHMP. O referido parecer é válido em todos os Estados-Membros da Europa, bem como nos países da Região Econômica Europeia, Islândia, Principado de Liechtenstein e Noruega. O CHMP é formado por um presidente (eleito pelo membros do CHMP), um representante e um suplente nomeado por cada um dos 28 Estados-Membros, um representante e um suplente nomeado pela Islândia e Noruega e por fim, até cinco membros escolhidos entre os especialistas nomeados pelos Estados-Membros e recrutados, quando necessário, para contribuir numa determinada área científica (EMA, 2018c).

A Figura 7 representa os comitês científicos responsáveis pelo procedimento de designação de medicamento órfão e avaliação e concessão de registro para medicamento novo ou produto biológico novo.



Figura 7: Órgãos da EMA responsáveis por conceder a designação de medicamento órfão e registro do medicamento  
 Fonte: Adaptado de Amaral (2016)

## 2.4 ACESSO AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

### 2.4.1 Definição de preço de medicamento

No Brasil, a saúde é um direito fundamental e dever do Estado, inscrita no Artigo 196 da Constituição Federal de 1988, e deve ser garantida mediante políticas econômicas e sociais que visem à redução dos riscos de agravos e doenças e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços públicos de saúde. Portanto, está expressamente instituída pela Constituição que é papel do Estado brasileiro prover a

população com assistência à saúde, a qual deve ser realizada por meio de medidas econômicas e sociais, não podendo haver qualquer forma de discriminação ou favorecimento a um determinado setor ou classe social (WIEST, 2010).

Dentre as garantias constitucionais que asseguram o direito à saúde no Brasil, AITH et al. (2014) destacam a criação de um sistema público de saúde universal, integral, igualitário e gratuito, denominado Sistema Único de Saúde. O SUS foi modelado para o atendimento de todo ser humano em território nacional, de forma não-discriminatória e equitativa. No entanto, observa-se que os princípios da universalidade e da integralidade do SUS ainda deixam muitas lacunas a serem preenchidas. No caso das doenças raras, devido à sua baixa prevalência associada ao alto custo dos tratamentos, quando existentes, tanto a noção de integralidade e atendimento, quanto a de universalidade, são colocadas em xeque.

Ainda segundo AITH et al (2014), a indefinição sobre os reais contornos do dever do Estado no que se refere ao oferecimento integral de serviços e produtos de saúde contribui para o incremento da judicialização da saúde no Brasil, fenômeno por meio do qual o cidadão vai ao Poder Judiciário para garantir direitos constitucionalmente garantidos de acesso universal e integral ao direito à saúde. Portanto, garantir à população o acesso à saúde, especialmente às modernas tecnologias, vem se tornando um desafio para os países que definem a saúde como um direito universal, como é o caso do Brasil.

É importante observar que o acesso aos medicamentos é parte fundamental de toda política farmacêutica e, por extensão, um dos pilares fundamentais das políticas de saúde pública. Esse acesso enfrenta crescentes dificuldades e desafios, como os reduzidos níveis de cobertura e fragilidade financeira dos sistemas de saúde. Essa situação é particularmente grave no caso dos medicamentos de alto custo devido, em parte e principalmente, à concessão ao inovador de direitos exclusivos temporários amparados no sistema de patentes. Um aspecto fundamental do acesso aos medicamentos é a acessibilidade econômica e que seu custo não suponha uma proporção excessiva da renda, de forma que impeça sua compra ou obrigue o usuário a renunciar a outros bens básicos para adquirir os medicamentos que precisa (OPAS<sup>31</sup>, 2009).

---

<sup>31</sup> OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

No Brasil, uma pequena parcela da população brasileira tem acesso a tratamentos e medicamentos de última geração, enquanto um grande contingente de pessoas ainda carece de medicamentos essenciais. Essa triste realidade se justifica pelo fato dos preços dos medicamentos no Brasil estarem entre os mais caros do mundo. Desse modo, os preços dos medicamentos são uma variável importante na determinação do acesso a produtos farmacêuticos pela população e, por conseguinte, os preços elevados são considerados um grave problema de saúde pública.

Como se não bastassem as dificuldades de acesso aos medicamentos órfãos pelo SUS, em decorrência do elevado custo de sua aquisição, pacientes, portadores de doenças raras, tem sofrido desde o fim de 2017 com atrasos na entrega dos medicamentos. De acordo com a matéria publicada em 06 de março de 2018 em “O Estado de São Paulo”, os contratos de compra de quatro medicamentos para atender pacientes com doenças raras foram colocados sob suspeita em apuração do Ministério Público Federal (MPF) e ANVISA. Segundo a matéria, a aquisição de três desses medicamentos - Myozyme (doença de Pompe), Fabrazyme (doença de Fabry) e Alurayme (Mucopolissacaridose tipo 1) - envolve valores que somam quase R\$ 20 milhões. Ocorre que a empresa distribuidora “Global Gestão em Saúde” venceu a licitação em outubro de 2017 e não entregou os medicamentos, mesmo tendo recebido 19,9 milhões do governo federal com antecedência. Além disso, a distribuidora não apresentou a Licença de importação com a documentação legalmente exigida, incluindo a Declaração do Detentor do Registro (DDR). Sem estes documentos, a ANVISA corre o risco de liberar lotes falsificados e medicamentos que, ao invés de melhorar a saúde das pessoas, poderiam pôr em risco suas vidas (ANVISA, 2018e). No outro caso, a ANVISA detectou problemas com os documentos de importação da empresa Tuttopharma LLC, responsável por comprar Soliris, medicamento capaz de conter as hemorragias em pacientes portadores de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), uma anemia crônica rara que provoca dores e perda sanguínea pela urina. Os problemas nas transações dos quatro medicamentos aconteceram entre janeiro e fevereiro de 2018 e se referem a processos de compra realizados em 2017.

O imbróglio entre ANVISA e Ministério da Saúde e a dificuldade na aquisição do medicamento Soliris perdurou ao longo de 2018. Segundo a matéria publicada no jornal “O Globo”, em 01 de outubro de 2018 a expectativa de vida de pacientes

portadores de HPN é muito baixa e o medicamento Soliris é a única chance de sobrevivência. Cada ampola do medicamento custa R\$ 13 mil reais e desde do início de 2018 os pacientes vivem a angústia de esperar que o Ministério da Saúde importe o medicamento produzido nos Estados Unidos. Em 29 de agosto de 2018, um carregamento com seis mil ampolas de Soliris, avaliado em R\$ 84,5 milhões, chegou ao Aeroporto Internacional de Brasília. No entanto, a carga foi embargada numa câmara frigorífica dentro do setor de cargas do aeroporto, porque ao fiscalizar a carga, a ANVISA detectou uma irregularidade da DDR, já que a planta fabril do medicamento aprovado no registro está diferente daquela informada na DDR. O Ministério da Saúde alegou que comprou o produto conforme as exigências legais dos órgãos reguladores, e que por se tratar de decisão judicial, a aquisição do Soliris é de caráter emergencial, por meio de dispensa de licitação.

Diante de todo este cenário, quem sofre as consequências dos desvios de verbas públicas e burocracia regulatória são os portadores de doenças raras, pois, são prejudicados por causa do atraso no fornecimento destes medicamentos e consequente agravamento do quadro clínico. Segundo a Associação dos Familiares e Amigos de Portadores de Doenças Graves (AFAG), 18 pacientes vieram a óbito em 2017 enquanto aguardavam a entrega do Soliris.

Com o intuito de promover o acesso da população a medicamentos por meio de mecanismos que estimulem a oferta e a competitividade, em 06 de outubro de 2003 foi aprovada a Lei 10.742 que definiu normas de regulação de mercado e criou a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). A CMED substituiu a Câmara de Medicamentos (CAMED) que deu origem à regulação do mercado de medicamentos brasileiros em dezembro de 2000.

Segundo Beltrame (2002), a regulação econômica tem como um dos principais objetivos contrabalancear o poder de mercado das empresas e reduzir os custos de aquisição, seja do ponto de vista do setor público, da saúde suplementar (seguros privados) ou do ponto de vista do consumo direto das famílias. Abrange a proteção e defesa do consumidor nas relações de consumo, ações pró-competitivas que procurem estimular a dinâmica de mercado e ações que coíbam as falhas de mercado.

A CMED é o órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil e é composta pelo Conselho de Ministros<sup>32</sup>, pelo Comitê Técnico-Executivo<sup>33</sup> e pela Secretaria-Executiva<sup>34</sup> da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Tem como função estabelecer critérios para fixação e reajuste de preços de medicamento; adotar regras que estimulam a concorrência; monitorar a comercialização e aplicar as devidas penalidades quando do descumprimento das regras, sendo também responsável pela determinação do Coeficiente de Adequação de Preços às vendas realizadas a órgãos públicos (MIZIARA, 2013). Assim, antes que um medicamento possa ser comercializado no país, é preciso obter tanto o registro sanitário na Anvisa quanto a autorização de preço máximo pela CMED, que é divulgado no site da Anvisa e pode ser consultado dentro da página da CMED.

A Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED) é exercida pela Anvisa, que tem, dentre as principais atividades, a determinação de preços de produtos novos e novas apresentações, definição de margens de comercialização, definição de índices anuais de ajustes de preços, repasse de alteração de carga tributária, estabelecimento de regras para compras públicas dos entes federados, monitoramento e análise do mercado de medicamentos e realização de investigações preliminares e aplicação de sanções em primeira instância nos processos administrativos de empresas que infringem as regras de regulação econômica impostas pela Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003.

A CMED faz distinção entre o controle de preços em relação aos fabricantes de medicamentos e àqueles direcionados aos demais comerciantes. Os primeiros devem observar o teto estabelecido pelo Preço Fábrica (PF), enquanto os segundos,

---

<sup>32</sup> É o órgão de deliberação superior e final da CMED. Esse conselho é composto pelo Ministro de Estado da Saúde, que o presirá; Chefe da Casa Civil da Presidência da República; Ministros de Estado da Justiça, da fazenda e do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (BRASIL, 2003).

<sup>33</sup> É o núcleo executivo colegiado da CMED. Esse comitê é composto pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, que o coordenará; Secretário-Executivo da Casa Civil; Secretário de Direito Econômico do Ministério da Justiça; Secretário de Acompanhamento Econômico do Ministério da Fazenda e Secretário de Desenvolvimento da Produção, do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (BRASIL, 2003).

<sup>34</sup> É exercida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, vinculada ao Ministério da Saúde (BRASIL, 2003).

responsáveis pela venda dos medicamentos em varejo, devem observar o Preço Máximo ao Consumidor (PMC). O PF é definido como o preço máximo de venda das empresas produtoras, importadoras ou distribuidoras de medicamentos para as farmácias, drogarias, hospitais e para os governos quando não for aplicável o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). A aplicação do CAP sobre o PF resultará no Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG. Por outro lado, o PMC corresponde ao maior preço que pode ser praticado na venda de um medicamento ao consumidor em uma farmácia ou drogaria (MIZIARA, COUTINHO, 2015).

O CAP é aplicado ao preço dos produtos nos seguintes casos: medicamentos de dispensação excepcional, medicamentos componentes do Programa Nacional de DST/AIDS, medicamentos incluídos no Programa de Sangue e Hemoderivados, medicamentos antineoplásicos ou utilizados como adjuvantes no tratamento do câncer, medicamentos e produtos comprados por força de ação judicial.

O Coeficiente de Adequação de Preços foi criado por meio da Resolução CMED nº. 4/2006 e refere-se a um desconto mínimo obrigatório, atualizado anualmente, que deve ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol divulgado pela CMED e nas compras de todos os medicamentos por força de decisão judicial destinadas aos entes da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. Esse coeficiente é recalculado anualmente a partir da média da razão entre o produto interno bruto *per capita* do Brasil e de nove países desenvolvidos, levando-se em consideração o índice de desenvolvimento humano (MIZIARA, 2013; MIZIARA, COUTINHO, 2015).

No entanto, conforme o estudo realizado por Miziara e Coutinho (2015), foi possível observar que a implementação da política regulatória da CMED é ineficaz, tendo em vista que muitos laboratórios se recusam a aplicar o CAP nas vendas a órgãos públicos, sendo comum o pagamento de sobre-preço pelo Governo, sob pena de desabastecimento do sistema público de saúde. Quando obrigados a aplicar esse coeficiente, muitos laboratórios deixam de participar de licitações para a venda de medicamentos à administração pública. Outro problema observado no estudo supracitado, foi a grande variação de preços de medicamentos comercializados nos pontos de venda e o teto estabelecido pela CMED por meio do PMC. Este resultado comprova que o teto estabelecido pelo governo está demasiadamente elevado,



evidenciando falha no objetivo da CMED em promover a assistência farmacêutica por meio do acesso a medicamentos. Além disso, a Lei 10.742/2003 não expressa a possibilidade de redução dos preços já praticados. Assim, qualquer norma regulatória que implique redução de preços seria considerada ilegalidade, ocasionando disputas judiciais pela indústria farmacêutica, tendo em vista que na hierarquia normativa a Lei é soberana.

É importante destacar que o mercado é monitorado pela Câmara por meio de envio de relatórios comerciais pelas empresas, de denúncias ou investigações ativas e, quando há indícios de infrações às normas estabelecidas, há instauração de processo administrativo com possibilidade de aplicação de penalidades. Assim, observa-se que a CMED não monitora os preços de medicamentos nos pontos de vendas e por esse motivo não possui informações acerca dos preços reais praticados pelo mercado, tendo em vista que esse órgão regulador se baseia apenas em preços extraídos de relatórios semestrais emitidos por laboratórios farmacêuticos, por meio do Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (SAMMED).

O SAMMED é a base de dados oficial do mercado nacional de medicamentos sujeitos à regulação de preços e normalmente é atualizado no momento em que é aprovado o preço-teto de um medicamento e, posteriormente, pelos relatórios de comercialização encaminhados pelas próprias empresas à CMED, com dados de vendas mensais.

Segundo dados da terceira edição do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico, produzido pela CMED em 2018, com base nas informações de 2017, dentre as 20 substâncias com maior faturamento, destacam-se o Trastuzumabe e o Adalimumabe que foram os dois princípios ativos com maior faturamento no mercado brasileiro, ambos com faturamento superior a 500 milhões de reais. Ressalta-se que o anticorpo monoclonal, Trastuzumabe (Herceptin®) e o imunobiológico anti-TNF-alfa, Adalimumabe (Humira®) são medicamentos órfãos, sendo o primeiro indicado para o tratamento de câncer de mama (metastático e inicial) e câncer gástrico avançado, enquanto o segundo é indicado para tratar artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, psoríase em placas e artrite idiopática juvenil poliarticular. Vale destacar que conforme apresentado no Quadro 4, outros medicamentos órfãos também estão entre as 20 substâncias com maior faturamento.

Posição	Princípio ativo	Faturamento
1	Trastuzumabe	Maior do que R\$ 500 milhões
2	Adalimumabe	Maior do que R\$ 500 milhões
4	Infliximabe	Maior do que R\$ 500 milhões
7	Bevacizumabe	Maior do que R\$ 500 milhões
8	Toxina botulínica A	Maior do que R\$ 500 milhões
10	Rituximabe	Entre R\$ 250 milhões e R\$ 500 milhões
13	Fator VIII de coagulação	Entre R\$ 250 milhões e R\$ 500 milhões
18	Etanercepte	Entre R\$ 250 milhões e R\$ 500 milhões

Quadro 4: Ranking do faturamento por princípio ativo  
Fonte: Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico, 2018

Entre os países desenvolvidos apenas os Estados Unidos não possuem qualquer tipo de controle oficial dos preços dos medicamentos, bem como qualquer sistema de reembolso ou de copagamento governamental para a população como um todo. Desta forma, o controle de preço é realizado por meio das empresas (Pharmaceutical Benefit Managements - PBMs), que gerenciam a assistência farmacêutica prestada pelos planos de saúde privados aos seus segurados. Ao contrário do que ocorre na Europa, por exemplo, nos Estados Unidos, o papel de financiador institucional e de regulador do mercado de medicamentos vem sendo crescentemente exercido pelos seguradores privados (RÊGO, 2000). Em contrapartida, na grande maioria dos demais países desenvolvidos o Estado financia, ao menos parcialmente, o gasto com medicamentos, seja por meio de reembolso ou por meio de distribuição gratuita (LISBOA et al., 2001).

#### 2.4.2 Avaliação de Tecnologias em Saúde - ATS

O SUS foi criado com o objetivo de oferecer à sociedade brasileira o acesso universal, integral e gratuito aos serviços de saúde. A integralidade é um dos temas que mais despertam polêmica no contexto das avaliações e uso das novas tecnologias no SUS. Em resposta a um movimento iniciado em 2009, visando à adoção de medidas imediatas para o aumento da transparência no processo de avaliação das

tecnologias em saúde, em 28/04/2011 foi publicada a Lei 12.401 (RABELO et al., 2015). A referida Lei, estabelece quais bens e serviços podem ser fornecidos pelo SUS, bem como, em que circunstâncias eles podem ser fornecidos. Adicionalmente, definiu um conjunto de deveres para o Ministério da Saúde, sendo o mais importante a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC<sup>35</sup>, regulamentada pelo Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. (GUIMARÃES, 2014).

A Lei 12.401/2011, que complementa a Lei nº 8080/90 - Lei Orgânica da Saúde -, foi considerada um marco para o Brasil, pois estabelece critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde, além de vedar a incorporação de tecnologias no SUS que não possuam registro prévio na Anvisa. Dentre as principais inovações estabelecidas pela Lei 12.401/2011, destacam-se (DECIT, 2011):

- Análise das solicitações de incorporação de tecnologias com base em evidências de eficácia, efetividade, segurança e análise custo-efetividade (ACE);
- Oferta de tecnologias segundo Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT);
- Na ausência de PCDT, o fornecimento será realizado com base em relações de medicamentos do SUS;
- Incorporação, exclusão, alteração de medicamentos e tecnologias no SUS e PCDT definidos como atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela CONITEC;
- Participação da sociedade por meio de representantes do Conselho Nacional de Saúde e do Conselho Federal de Medicina;
- Prazo para análise: 180 dias corridos, prorrogáveis por mais 90, contados a partir da data de protocolo da solicitação, para que seja concluído o processo administrativo de incorporação, exclusão ou alteração de tecnologia;

---

<sup>35</sup> CONITEC: Órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde.

- Consulta pública obrigatória e audiência pública antes da tomada de decisão.

Assim, o estudo sobre a incorporação de qualquer tecnologia ao sistema público de saúde é realizado pela CONITEC, que tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à análise e à elaboração de estudos de avaliação dos pedidos de incorporação, ampliação de uso, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Adicionalmente, a CONITEC é responsável por propor a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), conforme estabelecido no Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

As tecnologias em saúde incluem, além dos equipamentos médicos, os produtos para saúde, os medicamentos, as vacinas, os testes diagnósticos, as órteses e próteses e inúmeros materiais e sistemas informacionais de aplicação na assistência à saúde. No geral, são insumos que podem demandar o emprego de cadeias de tecnologias para monitoramento e controle, e geralmente são dedicados a grupos restritos de pacientes de alta vulnerabilidade, cuja aplicação ao tratamento venha possibilitar e/ou favorecer a melhoria do cuidado (DECIT, 2011).

Por meio de instrumento legal, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) foi institucionalizada no Brasil como critério indispensável para a tomada de decisão sobre a incorporação tecnológica no SUS. A CONITEC realiza uma avaliação para saber se a tecnologia proposta é tão boa ou melhor quando comparada com as tecnologias que são utilizadas atualmente. A avaliação da CONITEC, que deve ser realizada em 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias), considera todos os estudos científicos relevantes sobre a nova tecnologia, bem como, os benefícios para os pacientes e os custos envolvidos. Portanto, a incorporação de uma nova tecnologia é baseada em evidências (eficácia e segurança) e estudos de avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes (custo-efetividade) (SILVEIRA, 2015).

Conforme demonstrado na Figura 8, a primeira iniciativa no Brasil de se utilizar a ATS para subsidiar a incorporação de tecnologias ocorreu em 2006, a partir da criação da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC) (RABELO et al., 2015), por meio da Portaria nº 152, de 19 de janeiro de 2006 e Portaria nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006, coordenada pela Secretaria de

Assistência à Saúde do Ministério da Saúde (SAS). Em 2008, esta Coordenação foi transferida para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde pela Portaria nº 2.587, de 30 de outubro, sendo esta revogada pela Portaria nº 203 de 07/02/2012. Três anos depois foi publicada a Lei nº 12.401/2011 que criou a CONITEC, assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS criado pelo Decreto nº 7.797, de 30 de agosto de 2012, revogado pelo Decreto nº 8.901, de 10 de novembro de 2016. O DGTIS tem como atribuições, acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da CONITEC e contribuir para a promoção do acesso e do uso racional de tecnologias seguras e eficientes, dentre outras.

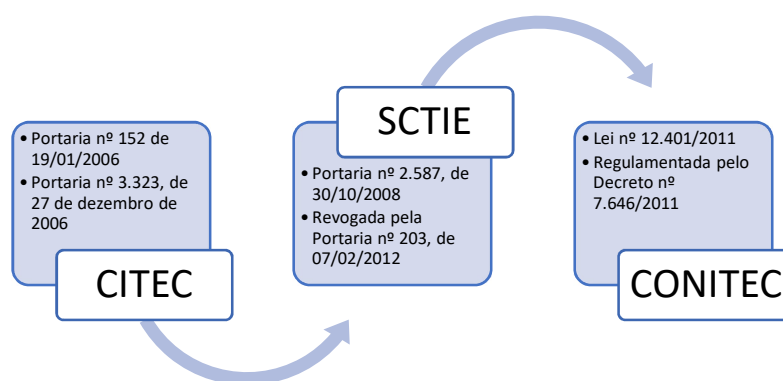


Figura 8: Linha do tempo da incorporação de tecnologia no SUS  
Fonte: Adaptada pela autora de Conitec, 2018

A estrutura de funcionamento da CONITEC (Figura 9) é composta por dois fóruns: a Secretaria-Executiva e o Plenário. A Secretaria-Executiva (SE) é composta pelo DGITS que dá suporte técnico para o plenário avaliar as tecnologias.

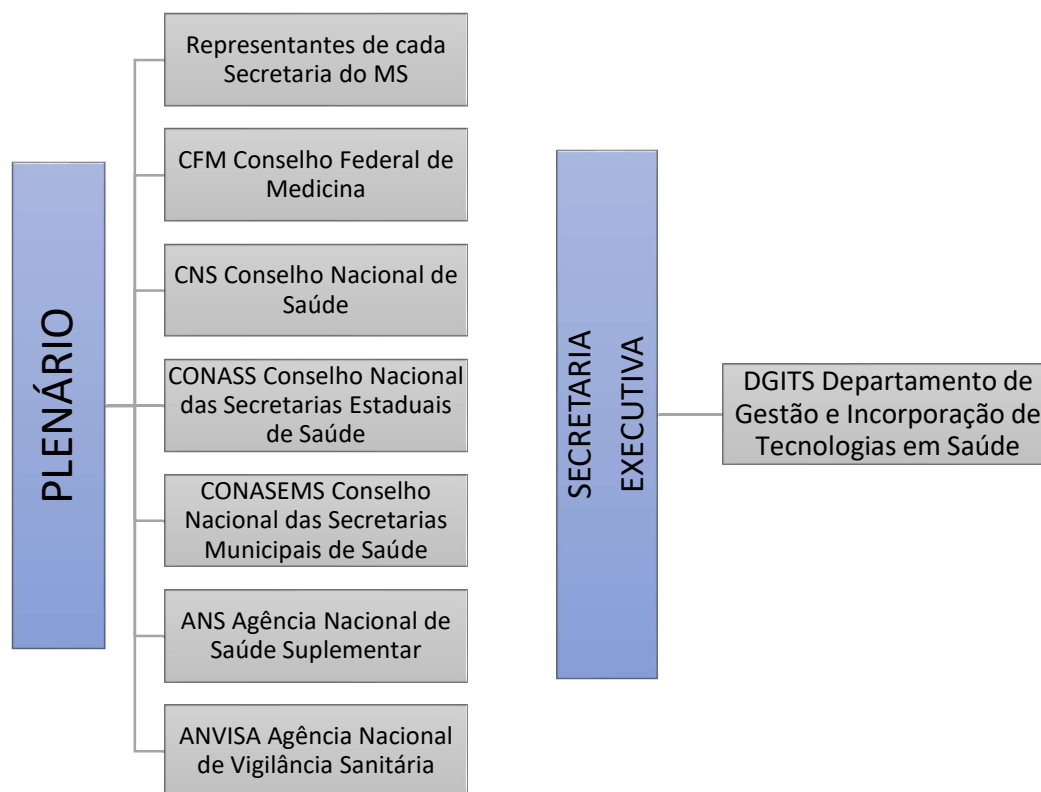


Figura 9: Composição da CONITEC  
 Fonte: Adaptada pela autora de CONITEC, 2018

O DGITS por sua vez, é composto pelas seguintes coordenações (Figura 10): Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias; Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e Coordenação de Incorporação de Tecnologias. O plenário da CONITEC é composto por profissionais de diversas instituições, as quais destacam-se: Secretarias do Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); Conselho Nacional de Saúde (CNS); Conselho Nacional de Secretários da Saúde (CONASS); Conselhos Nacionais de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Conselho Federal de Medicina (CFM) (CONITEC, 2015).

A análise das demandas referentes a incorporação de tecnologias e protocolos clínicos é exercida pela Secretaria Executiva que está a cargo do DGITS e SCTIE, auxiliado por uma rede de instituições nacionais (hospitais e universidades), parceiras da CONITEC que realizam estudos sob demanda do DGTIS (RABELO et al., 2015).

Dentre as mudanças ocorridas com a publicação da Lei nº 12.401 e do decreto nº 7.646, tem-se a nova composição do plenário da Comissão, ampliando a

participação da sociedade e do próprio Ministério da Saúde. Enquanto a CITEC contava com cinco representantes, a CONITEC conta com treze. A participação social está presente por meio do CNS, que reúne representantes de entidade e movimentos de usuários, de trabalhadores da área da saúde, do governo e de prestadores de serviços de saúde. A participação dos Estados e Municípios também está garantida pela representação do CONASS e CONASEMS. Ainda há a participação do CFM, como órgão de classe envolvido diretamente com a legitimação das ações e procedimentos médicos, portanto, de elevado interesse para as discussões da CONITEC.

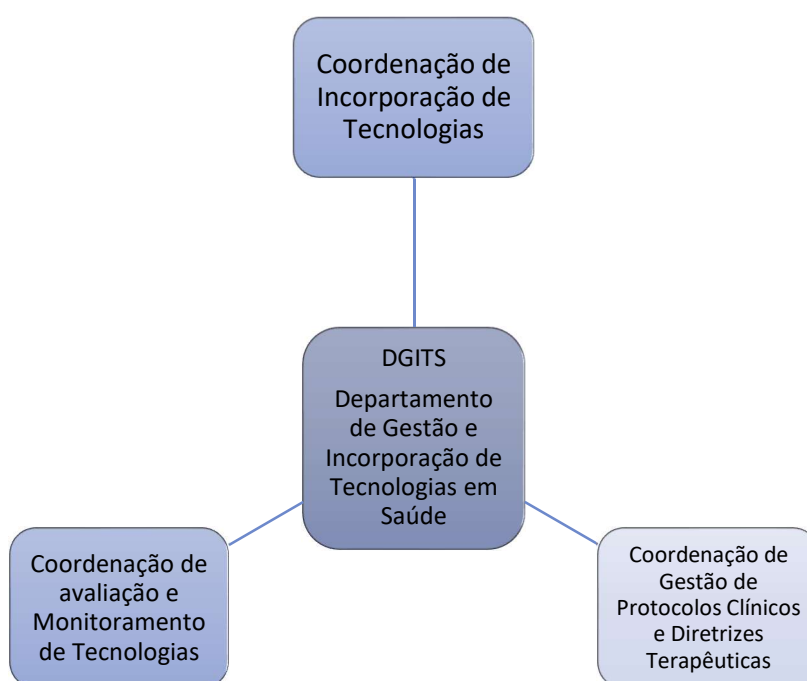


Figura 10: Estrutura da DGITS  
Fonte: Adaptada pela autora de CONITEC, 2018

O plenário avalia os estudos científicos e econômicos sobre a nova tecnologia e solicita que um relatório técnico seja disponibilizado em consulta pública para que a sociedade possa opinar. Após analisar as contribuições recebidas durante os 20 dias de consulta pública, o plenário vota e emite uma recomendação final que pode ser favorável ou contrária à inclusão da tecnologia no Sistema Único de Saúde. Por vezes a CONITEC avalia as tecnologias já utilizadas no SUS e dessa forma, a recomendação pode ser para alterá-la ou excluí-la. Com a recomendação da CONITEC em mãos, o Secretário de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos do

Ministério da Saúde (SCTIE) decide se concorda com a comissão e publica a sua decisão no Diário Oficial da União (DOU). Caso a decisão seja favorável à incorporação da tecnologia, os órgãos do SUS tem 180 dias para disponibilizá-la a toda a população (Figura 11).

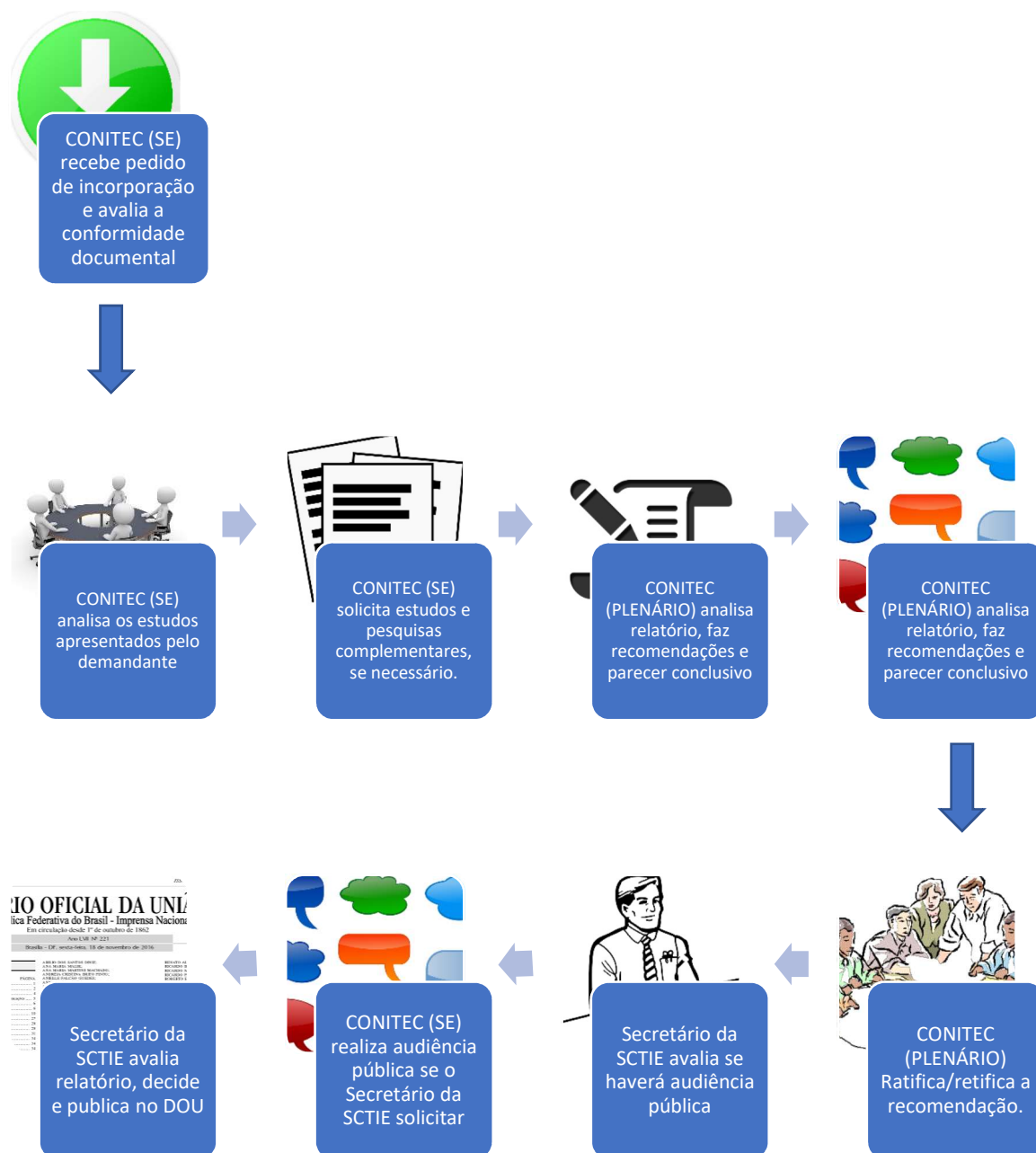


Figura 11: Fluxo de incorporação de tecnologia no SUS  
Fonte: Adaptada pela autora de CONITEC, 2015



No processo decisório de incorporar ou não uma tecnologia em saúde, as agências de ATS avaliam, de um modo geral, a evidência, análise de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário. Destaca-se que esta trilogia é pertinente para avaliar tecnologias desenvolvidas para doenças prevalentes, onde há robustez dos dados epidemiológicos, ensaios clínicos controlados com tamanhos amostrais que permitem maior validade e precisão dos dados e maior acesso aos dados de custo da doença e impacto orçamentário mais previsível (ARAUJO, 2014).

Dentre as análises econômicas, a de custo-efetividade (ACE) é frequentemente utilizada, inclusive no Brasil. A ACE pode ser entendida como a quantidade de benefício gerada por cada real gasto. No entanto, vale ressaltar que, conforme relatório do III Fórum de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos realizado em 2014, na cidade de São Paulo, a probabilidade de um medicamento órfão ser custo-efetivo é muito remota e, por conseguinte, é muito difícil para um tomador de decisão incorporar esta tecnologia em um sistema público de saúde.

Segundo a Interfarma (2018), a metodologia de custo-efetividade adotada pela CONITEC não se aplica aos medicamentos órfãos, visto que as ferramentas tradicionais de avaliação de tecnologia enfatizam o preço ao comparar novos tratamentos com aqueles já disponíveis pelo SUS. Além do mais, os resultados dos estudos clínicos não são nada robustos quando comparados com medicamentos para doenças de maior prevalência, por incidir sob um número restrito de pacientes.

Portanto, para efeitos de incorporação no SUS, os medicamentos destinados a doenças de baixa prevalência não podem ser analisados sob os mesmos parâmetros utilizados para doenças de grande prevalência, pois na prática estes parâmetros têm funcionado como um enorme obstáculo para os pacientes com doenças raras. Isso porque, por se destinar a poucas pessoas e não ter seu custo de desenvolvimento diluído entre grandes grupos populacionais, os medicamentos órfãos acabam sendo mais caros para o Estado, que os convencionais. Além disso, a maioria dessas drogas não conta com outro medicamento com a mesma função que permita a realização de uma análise comparativa de custo-efetividade, como determina a legislação (SIMÕES et. al, 2014).

Desse modo, o uso de critérios idênticos aos demais medicamentos para avaliação de medicamento órfão, leva na prática a não incorporação de grande parte dos medicamentos avaliados, pois praticamente nenhum medicamento órfão para

doenças raras atinge um limite de custo-efetividade considerado aceitável em todo o mundo (INTERFARMA, 2015).

#### 2.4.3 Judicialização da saúde no Brasil

De acordo com os resultados divulgados pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA – janeiro/2018) sobre a análise orçamentária do Ministério da Saúde, os gastos do SUS com medicamentos nas três esferas de governo passaram em termos reais de R\$ 14,3 bilhões em 2010 para quase R\$ 20 bilhões em 2015 (crescimento de 40 %), caindo para R\$ 18,6 bilhões em 2016 (-7% nos últimos dois anos). Entre 2010 e 2016, essas despesas do SUS registraram crescimento de 30 %. Este mesmo estudo revelou que no período de 2009 a 2015, o gasto do Ministério da Saúde com medicamentos solicitados pela via judicial foi de R\$ 3,4 bilhões em valores de 2015, atingindo em 2016 o patamar de R\$ 715 milhões (VIEIRA, 2018). Conforme dados da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, o crescimento real do gasto com as ações judiciais de medicamentos foi de 547 % entre 2010 e 2016. No acumulado, o gasto foi de R\$ 4,8 bilhões. No período de 2010 a 2015, os medicamentos mais solicitados pela via judicial destinaram-se ao tratamento de doenças raras e da diabetes, sendo que as cinco tecnologias mais judicializadas foram, nesta ordem, tira reagente<sup>36</sup>, insulina Glagina, insulina lispro, insulina asparte e eculizumabe<sup>37</sup>.

O estudo também revelou que, em 2015, metade das 20 tecnologias mais caras demandadas ao MS por meio do Judiciário não tinha registro na ANVISA, destacando-se nas solicitações os medicamentos biológicos<sup>38</sup> (VIEIRA, 2018).

Após a aprovação da Constituição Federal Brasileira de 1988, tornou-se cada vez mais frequente a interferência do poder judiciário em questões que, primariamente, são da competência dos poderes executivos ou legislativos. A este novo papel exercido pelo judiciário na garantia dos direitos individuais tem sido atribuído o termo “judicialização”. No campo da saúde pública, a judicialização se

---

<sup>36</sup> Para monitoramento das taxas de glicemia no sangue.

<sup>37</sup> Medicamento usado no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, um tipo de anemia rara.

<sup>38</sup> Moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada. Mais informações disponíveis em: <http://portal.anvisa.gov.br/conceitos-e-definicoes7>.

refere à busca pela garantia de acesso às ações e serviços públicos de saúde por intermédio de ações judiciais (CHIEFFI; BARATA, 2009).

Entende-se que há várias motivações dos indivíduos e das associações para essa judicialização, seja a não-incorporação do medicamento na política, mas sua oferta no mercado; a inclusão do medicamento na política, mas sem a garantia de acesso e até mesmo o requerimento de medicamentos em fases ainda experimentais de pesquisa clínica, sob forte atuação da indústria farmacêutica (DINIZ; MEDEIROS; SCHWARTZ, 2012). Ainda segundo os autores Diniz, Medeiros e Schwartz (2012), os medicamentos de alto custo estão entre os que mais motivam os pacientes a recorrerem à justiça por causa de seu impacto financeiro, mas também porque, regra geral, têm como objeto da demanda novas tecnologias de saúde, algumas ainda sem o devido registro e avaliação no país.

Neste contexto, destacam-se nas Tabelas 1, 2 e 3 os medicamentos de maior gasto em 2016, 2017 e 2018, adquiridos por meio de ações judiciais.

Tabela 1: Gastos com medicamentos adquiridos em 2016 por meio de ações judiciais

GASTOS COM MEDICAMENTOS EM 2016		
MEDICAMENTO	VALOR GASTO EM REAIS	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
eculizumabe	R\$ 376,6 milhões	Hemoglobinúria paroxística noturna, um tipo de anemia rara
sofosbuvir	R\$ 510,5 milhões	Hepatite C
Vacina contra papiloma vírus humano	R\$ 288,4 milhões	Papiloma vírus humano ( <i>human papillomavirus – HPV</i> )
adalimumabe	R\$ 621,9 milhões	Artrite reumatoide
etanercepte	R\$ 322 milhões	Artrite reumatoide
infiximabe	R\$ 298,5 milhões	Artrite reumatoide
hemoderivado – Fator VIII	R\$ 471,5 milhões	Hemofilia

Fonte: elaboração própria baseada na pesquisa realizada no painel de preços disponível em <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>.

Segundo dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)<sup>39</sup>, os 10 produtos farmacêuticos de maior gasto, entre eles os mencionados na Tabela 1, foram responsáveis por despesa de R\$ 4,7 bilhões em 2016, o que

<sup>39</sup> Sistema informatizado onde são realizadas as operações das compras governamentais dos órgãos integrantes do Sisg (Sistema de Serviços Gerais).

corresponde a aproximadamente 30 % do gasto com medicamentos do Ministério da Saúde naquele ano, que foi R\$ 15,5 bilhões.

Os autores Pepe et al. (2010) destacam em seu artigo que é consenso que o uso da via judicial para o fornecimento de medicamentos presentes nas listas oficiais públicas é uma forma legítima de garantir o pleno exercício do direito à assistência individual terapêutica, que integra o direito à saúde na lei brasileira. Ratificam também que a não-seleção e incorporação de determinados medicamentos pelos gestores públicos pode ser justificada, por exemplo, em razão do recente registro de alguns medicamentos pleiteados, ou por não possuir registro na ANVISA para uso no país, ou ainda, por tratar-se de indicação terapêutica não autorizada no registro e/ou no protocolo terapêutico estabelecido pelo SUS.

Tabela 2: Gastos com medicamentos adquiridos em 2017 por meio de ações judiciais

<b>GASTOS COM MEDICAMENTOS EM 2017</b>		
<b>MEDICAMENTO</b>	<b>VALOR GASTO EM REAIS</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
<b>nintedanibe</b>	R\$ 183,537 milhões	Fibrose pulmonar idiopática.
<b>icatibanto</b>	R\$ 167,561 milhões	Angioedema hereditário em pacientes adultos
<b>tafamidis<sup>40</sup></b>	R\$ 153,767 milhões	Amiloidose (doença caracterizada pelo depósito de substância amiloide nos tecidos).
<b>omalizumabe</b>	R\$ 127,076 milhões	Asma alérgica persistente moderada a grave.
<b>ustequinumabe</b>	R\$ 94,196 milhões	Psoríase em placa, moderada a grave.
<b>pegvisomanto</b>	R\$ 90,256 milhões	Acromegalia
<b>riociguate</b>	R\$ 71,653 milhões	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

Fonte: elaboração própria baseada na pesquisa realizada no painel de preços disponível em <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>

<sup>40</sup> A decisão de incorporar o tafamidis para pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático foi publicada no DOU de 18 de janeiro de 2018, por meio da Portaria nº 2, de 17 de janeiro de 2018.

Tabela 3: Gastos com medicamentos adquiridos em 2018 por meio de ações judiciais

GASTOS COM MEDICAMENTOS EM 2018		
MEDICAMENTO	VALOR GASTO EM REAIS	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
<b>eculizumabe</b>	R\$ 424,804 milhões	Hemoglobinúria paroxística noturna
<b>insulina</b>	R\$ 364,432 milhões	<i>diabetes mellitus.</i>
<b>dolutegravir</b>	R\$ 340,119 milhões	HIV (vírus da imunodeficiência humana).
<b>etanercepte</b>	R\$ 322,416 milhões	Artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante.
<b>Tenofovir</b>	R\$ 302,429 milhões	HIV-1 em adultos e tratamento da hepatite B crônica em adultos.
<b>Trastuzumabe</b>	R\$ 301,429 milhões	Câncer de mama metastático, câncer de mama inicial.
<b>Imatinibe</b>	R\$ 274,095 milhões	Leucemia Mieloide Crônica (LMC).
<b>Atazanavir</b>	R\$ 237,697 milhões	HIV-1.

Fonte: elaboração própria baseada na pesquisa realizada no painel de preços disponível em <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>

A pressão por incorporação de novas tecnologias no SUS se manifesta por meios diretos e indiretos, e envolve a ação de produtores, pacientes, prescritores, sociedades médicas, associações de portadores de patologias e do próprio sistema judiciário (SÃO PAULO, 2011).

No entanto, de acordo com Ferraz e Vieira (2009), a judicialização da saúde tem preocupado gestores públicos e pesquisadores da área pelo seu potencial de produzir iniquidades no SUS, ainda que o fenômeno demonstre maior consciência dos cidadãos sobre seus direitos e a via judicial seja um meio de efetivá-los. Um dos problemas é que o acesso aos serviços de saúde, aos exames e ao sistema de justiça é desigual no Brasil, o que poderia contribuir para que os grupos socioeconomicamente mais favorecidos acionem mais o poder judiciário que os menos favorecidos.

Adicionalmente, a judicialização determina a aquisição obrigatória e imediata de determinadas quantidades de medicamentos, sem licitação. Esta medida afasta qualquer planejamento e negociação, que no caso das compras públicas, são regidos por princípios fixos destinados a garantir que a administração pública faça bons negócios. A sujeição do governo brasileiro a monopólio na aquisição judicializada, tende a implicar custos totais mais altos para as políticas de saúde. Além disso, investir recursos em determinado setor sempre implica deixar de investi-los em outros.

Segundo a notícia divulgada no website da BBC Brasil (29/09/2017), o tema da judicialização entrou na pauta do Supremo Tribunal Federal (STF) devido ao descompasso entre os pedidos judiciais de pacientes, que querem fazer valer o seu direito constitucional à saúde, e as limitações orçamentárias do serviço público. Ainda segundo a notícia, dois recursos extraordinários sobre o tema estão na fila de julgamento e aguardam, desde 2016, decisão do STF: o primeiro refere-se à obrigação do Estado de financiar medicamentos de alto custo que não tenham sido registrados pela ANVISA (RE 657.718) e o segundo, pleiteia o custeio público de medicamentos não incorporados ao SUS (RE 566.471). Conforme o documento da Interfarma denominado “Doenças raras: a urgência do acesso à saúde”, de fevereiro de 2018, o julgamento dos recursos iniciado em 2016, encontra-se paralisado após o falecimento do ministro Teori Zavascki e conta com três votos proferidos, que apontam que a judicialização deve, em longo prazo, restringir-se a pacientes impossibilitados de arcarem com os custos do tratamento.

Enquanto isso, pacientes com doenças raras e seus familiares têm acompanhado com muita expectativa as pautas da Corte. De acordo com a notícia da BBC Brasil, o presidente de umas das associações de pacientes com doença raras declara que a justiça é a única alternativa para muitos pacientes diante da demora do governo em regularizar e incluir medicamentos na lista do SUS. Para ele, o argumento de que tais processos são danosos aos cofres públicos, é um discurso que “ataca” a população que exerce o direito sagrado à vida.

#### 2.4.4 Programa de acesso expandido e uso compassivo

Os pacientes portadores de doenças debilitantes e graves para as quais não existe medicação ou cujo tratamento disponível é insuficiente, têm amparo na legislação brasileira para participar de pesquisas clínicas para o desenvolvimento de medicamentos novos e, podem também, solicitar acesso aos produtos em desenvolvimento quando não fizerem parte do estudo, desde que haja evidência de que a alternativa é segura. Assim, o acesso a novos medicamentos que ainda não estão disponíveis no mercado, encontra-se regulamentado pela Resolução-RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, que dispõe sobre o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Por

meio desses três programas, a indústria pode oferecer os medicamentos aos pacientes vítimas de enfermidades até então sem tratamento no país.

Estes programas são considerados importantes instrumentos que possibilitam o acesso de pacientes com doenças graves a medicamentos que estão fora do alcance, por ainda seguirem em estudo e não serem tratamentos comprovados. Alguns têm potencial, se não de salvar vidas, de estendê-las. São, portanto, uma tentativa de conciliar o tempo escasso de quem tem uma doença ao tempo da ciência, necessariamente cadenciado pelas etapas da pesquisa e de burocracias regulatórias, que garantem a segurança humana (INTERFARMA, 2016).

O primeiro é o Programa de Uso Compassivo que consiste na disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de ensaios clínicos, ainda sem registro na ANVISA, que esteja em processo de desenvolvimento clínico. O programa também permite que a empresa seja autorizada a importar medicamentos não registrados no país, que tratam doenças raras e graves.

O segundo é o Programa de Acesso Expandido destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados. O referido programa consiste na disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na ANVISA ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído.

A última modalidade é o Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo. Neste caso, a indústria deve disponibilizar os medicamentos gratuitamente para os voluntários que participaram da pesquisa e que se beneficiaram do medicamento durante o desenvolvimento clínico. A medida se aplica nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada a participação do voluntário no programa de uso compassivo (ANVISA, 2018e).

Segundo a RDC 38/2013 a solicitação da anuência para o programa de uso compassivo ou acesso expandido pode ser requerida por um Patrocinador<sup>41</sup> ou por

---

<sup>41</sup> Pessoa física ou jurídica, pública ou privada, que apoia financeiramente os programas de acesso expandido, uso compassivo e/ou o fornecimento de medicamento pós-estudo.

uma Organização Representativa do Patrocinador<sup>42</sup>. As solicitações de anuência dos programas de uso compassivo e acesso expandido são analisados pela ANVISA de acordo com a gravidade e estágio da doença; ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país para a condição clínica; gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades e a avaliação da relação risco benefício do uso do medicamento solicitado. As solicitações são avaliadas de forma prioritárias e a autorização de dá por meio da emissão do Comunicado Especial Específico para Condução dos Programas de Uso Compassivo (CEE-UC) ou Comunicado Especial Específico em Acesso Expandido (CEE-AE).

Vale destacar que os dados de segurança coletados durante os programas de uso compassivo e acesso expandido não substituirão os estudos clínicos para fins de registro do medicamento. Além disso, preconiza-se que sempre que possível os pacientes candidatos aos programas de uso compassivo devem ter prioridade na inclusão em ensaios clínicos.

No caso do programa de acesso expandido, a anuência da ANVISA é destinada a um grupo de pacientes que não entraram no ensaio clínico por falta de acesso ou por não atenderem aos critérios de inclusão e/ou exclusão. Destaca-se que o medicamento a ser disponibilizado deverá ter pelo menos um estudo fase III em desenvolvimento ou concluído para a mesma indicação solicitada para os pacientes. Ressalta-se que nos casos de doenças crônicas, o fornecimento do medicamento autorizado no programa de acesso expandido deverá ser garantido enquanto houver benefício ao paciente, a critério médico. No caso de tratamento de duração definida no protocolo deverá ser fornecido o produto necessário para o tratamento completo do paciente.

Vale destacar que o acesso a medicamentos experimentais depende da sensibilidade da empresa responsável pela pesquisa, pois ela avaliará se está disposta a fornecer o medicamento gratuitamente, o que é regra. De um modo geral, o custo de fabricação é elevado e a mesma é realizada na medida para atender apenas os voluntários inscritos formalmente nos protocolos de pesquisa.

---

<sup>42</sup> Empresa regularmente instalada em território nacional, incluindo organizações representativas de pesquisa clínica (ORPC), instituições de ensino e hospitalares, contratada pelo patrocinador, que assuma parcialmente ou totalmente, junto à ANVISA, as atribuições do patrocinador.



No entanto, é importante enfatizar que o uso assistencial de medicamentos ainda experimentais tem um importante papel no atendimento de demandas de saúde da sociedade e das pessoas individualmente. O importante é preservar a sua adequação através de justificativas que visem ao bem individual e coletivo (GOLDIM, 2008).

#### 2.4.5 Política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras

Até o final do ano 2013, o Brasil não possuía uma política ou programa específico para doenças raras. Existiam ações isoladas e não específicas o que evidencia que o tema passou a ser discutido apenas recentemente, demonstrando que a busca por uma forma adequada de suporte ao paciente foi ignorada durante um longo período de tempo. Vale ressaltar que em janeiro de 2009 foi instituída de forma articulada nas três esferas de gestão do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica (Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009) considerando a necessidade de organizar os serviços especializados de atenção integral em genética clínica como promoção, prevenção, tratamento e reabilitação, por intermédio de equipe multiprofissional. Além disso, essa política tem por objetivo fornecer subsídios para a elaboração de ações e políticas públicas no setor, relacionados a anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas; definir critérios técnicos para o funcionamento, o monitoramento e a avaliação dos serviços que realizam os procedimentos e técnicas em genética clínica; incentivar a realização de pesquisas e projetos estratégicos destinados ao estudo de custo-efetividade, eficácia e qualidade e incorporação de tecnologias na área de genética clínica e promover a educação permanente dos profissionais de saúde envolvidos com a implantação e a implementação da política. Entretanto, a referida política não trouxe impacto favorável ao cenário diagnóstico e tratamento das doenças raras no SUS.

De acordo com Wiest (2010), o atraso para adoção de políticas voltadas para as doenças raras gerou uma completa falta de confiança no sistema público de saúde por parte de pacientes e familiares. Contudo, os crescentes debates da comunidade científica sobre este tema tão importante possibilitaram que o Brasil avançasse na atenção às pessoas com doenças raras.

Assim, com o intuito de reduzir a mortalidade e incapacidade causada por estas doenças, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com

doenças raras, o governo lançou em 30 de janeiro de 2014, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A política, tal como ora apresentada, é mais focada em prevenção, cuidado e tratamento não medicamentoso. Além disso, com a publicação da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 o País passou a ter um conceito próprio de doença rara, o esboço de uma rede de serviços para atender de forma adequada os pacientes e mais espaço para engajamento da sociedade civil e dos tomadores de decisão (INTERFARMA, 2018).

Desde 2012 foi criado um Grupo de Trabalho (GT) que ajudou a elaborar documentos que deram origem a um documento final que resultou na referida Portaria publicada no DOU em 23/05/2014. De forma a garantir a participação social, os documentos elaborados e discutidos nas reuniões durante os dois anos do GT foram submetidos à Consulta Pública (CP) e diversas contribuições foram recebidas. O grupo de trabalho foi composto por representantes do Ministério da Saúde, por especialistas em doenças raras e por associações ligadas às doenças raras (SBGM, 2018).

Para efeito desta portaria, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos e está em linha com a definição da OMS. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem como objetivo geral reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e melhorar a qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento multiprofissional e cuidados paliativos (BRASIL, 2014).

As doenças raras foram classificadas em sua natureza como: de origem genética e de origem não-genética. Desta forma, conforme mostra a Figura 12, a Política Nacional está estruturada em dois eixos macros: Eixo I e Eixo II, sendo o primeiro composto por doenças raras (DR) de origem genética: A) Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia; B) Deficiência intelectual; C) Erros Inatos do Metabolismo; e o segundo eixo formado por DR de origem não-genética. Para o eixo II- Doença Raras de Natureza Não-Genética, foram propostos os seguintes grupos de causas: A) Infecciosas, B) Inflamatórias, C) Autoimunes, e D) Outras Doenças Raras de Origem Não-Genética.

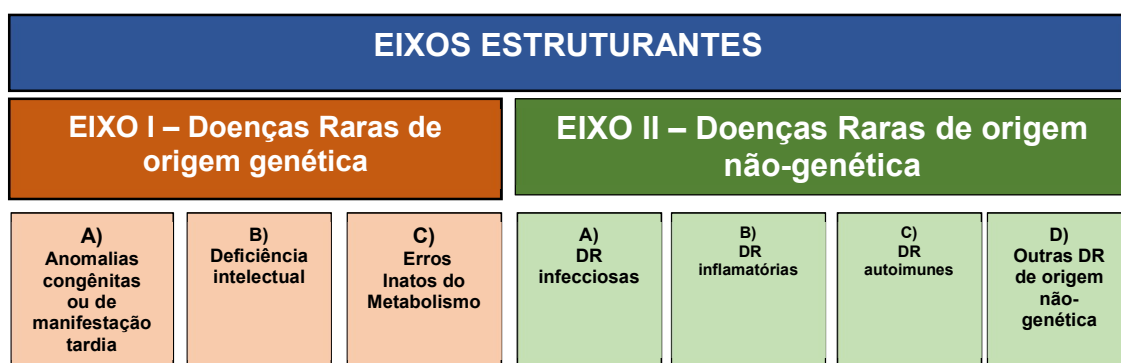


Figura 12: Organização do cuidado das pessoas com doença rara  
 Fonte: Adaptada pelo autor com base na Portaria 199/2014

Para cada eixo foram definidas as funções, os critérios de encaminhamento e interfaces recomendadas em cada nível de atenção, que incluem a Atenção Básica e Atenção Especializada (Ambulatorial e Hospitalar, Centros Especializados em Reabilitação e Habilitação - CER e Serviços de Aconselhamento Genético). Cabe à atenção básica detectar ou aventar a suspeita de anomalia congênita (isolada ou múltipla) e fazer os encaminhamentos necessários. O indivíduo e sua família devem ser acompanhados, preferencialmente, no seu território, pela equipe de atenção básica, durante e após o processo de definição diagnóstica. Ainda cabe à atenção básica oferecer consulta médica para avaliação e eventual encaminhamento a Serviço Especializado ou Serviços de Referência em DR, fundamentados em anamnese e exame físico, com coleta de dados referentes à situação apresentada, podendo incluir anamnese completa, com especial atenção à histórica familiar, exame físico meticuloso, incluindo os aspectos morfológicos.

De acordo com as diretrizes para a atenção integral às pessoas com doenças raras no SUS, no Brasil, 2% a 3% do total de nascidos vivos tem alguma anomalia congênita. Esta é a segunda causa de mortalidade infantil e é responsável por mais de 1/3 das internações pediátricas. Estimam-se 60 mil novos casos por ano. Se for considerada as doenças de manifestação tardia, o percentual total de anomalias fica em torno de 5 %. Incluem-se entre as anomalias congênitas as condições que embora a alteração genética esteja presente no nascimento irão somente se manifestar mais tarde na vida. Além das condições detectáveis ao nascimento, o eixo I inclui toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto, decorrente de fator

originado antes do nascimento, seja genético, ambiental<sup>43</sup> ou desconhecido, mesmo quando o defeito não for aparente no recém-nascido e só se manifeste mais tarde. Inclui também doenças neurodegenerativas, bem como qualquer doença genética, em especial as causadas por genes principais ou mendelianos, ou seja, de herança autossômica dominante, autossômica recessiva e ligadas ao cromossomo X (BRASIL, 2014).

A Atenção Básica é uma das portas de entrada do indivíduo e sua família com necessidade de cuidado em Doenças Raras. O objetivo principal da Atenção Básica é a orientação para a prevenção de anomalias congênitas, deficiência intelectual, erros inatos do metabolismo, doenças raras não genéticas e também ao reconhecimento do indivíduo com necessidade de atendimento em doenças raras.

Em contrapartida, a Atenção Especializada Ambulatorial e Hospitalar é definida como um conjunto de diversos pontos de atenção já existentes na Rede de Atenção à Saúde (RAS), com diferentes densidades tecnológicas, para a realização de ações e serviços de urgência, serviços de reabilitação, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

A Atenção Especializada é composta pelo Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras e Serviço de Referência em Doenças Raras. Estes serviços são responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas aos indivíduos com DR ou com risco de desenvolvê-las, conforme eixos assistenciais. O Quadro 5 descreve as competências de cada linha de cuidado aos usuários.

---

<sup>43</sup> Exemplo: No caso de mulheres que ingerem alguma medicação ou estão expostas a algum agente teratogênico

#	ATENÇÃO BÁSICA	ATENÇÃO ESPECIALIZADA		
		Atenção Especializada em Doenças Raras <sup>1</sup>	Serviço de Referência em Doenças Raras <sup>2</sup>	Serviço de Referência em Doenças Raras <sup>3</sup>
1	Realizar ações de promoção da saúde com foco nos fatores de proteção relativos às doenças raras;	Compor a RAS regional, de forma que se garantam os princípios, as diretrizes e competências descritas na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras;		Realizar o acompanhamento clínico especializado multidisciplinar à pessoa com doença rara;
2	Desenvolver ações voltadas aos usuários com doenças raras, nas perspectivas de reduzir os danos relacionados a essas doenças no seu território;	Ter uma população definida como de sua responsabilidade para o cuidado, assim como ter vinculado a si os serviços para os quais é a referência para tratamento às pessoas com doenças raras, podendo ser de abrangência local, regional, estadual ou nacional;		Apresentar estrutura adequada, realizar pesquisa e ensino organizado, com programas e protocolos estabelecidos, reconhecidos e aprovados pelo comitê de ética pertinente;
3	Avaliar a vulnerabilidade e a capacidade de autocuidado das pessoas com doenças raras e realizar atividades educativas, conforme necessidade identificada, ampliando a autonomia dos usuários e seus familiares;	Apoiar os outros serviços de atenção à saúde no que se refere ao cuidado da pessoa com doença rara, participando sempre que necessário da educação permanente dos profissionais de saúde que atuam neste cuidado;		Subsidiar ações de saúde dos gestores no âmbito das doenças raras, quando necessário;
4	Implementar ações de diagnóstico precoce, por meio da identificação de sinais e de sintomas, e seguimento das pessoas com resultados alterados, de acordo com as diretrizes técnicas vigentes, respeitando-se o que compete a este nível de atenção;	Utilizar os sistemas de informação vigentes para registro da atenção dispensada no cuidado às pessoas com doenças raras, conforme normas técnico-operacionais preconizadas pelo Ministério da Saúde;		Participar como polo de desenvolvimento profissional em parceria com a gestão, tendo como base a PNEPS <sup>44</sup> ;
5	Encaminhar oportunamente a pessoa com suspeita de doença rara para confirmação diagnóstica;	Garantir a integralidade do cuidado às pessoas com doenças raras;		Realizar atividades de educação ao público e aos profissionais de saúde no tema doenças raras, em conjunto com os gestores do SUS, os conselhos de saúde, a comunidade científica e as associações civis relacionadas às doenças raras ou outros representantes da sociedade civil organizada, com o objetivo de promover a compreensão da diversidade humana, dos direitos dos usuários e extinção dos preconceitos, buscando sua integração à sociedade.
6	Coordenar e manter o cuidado das pessoas com DR, quando referenciados para outros pontos da RAS;	Reavaliar periodicamente as pessoas, de acordo com cada doença rara;		-
7	Registrar as informações referentes às doenças raras nos sistemas de informação vigentes, quando couber;	Estabelecer avaliações para verificar outras pessoas em risco de doenças raras;		-

Quadro 5: Competências de cada linha de cuidado aos usuários

Fonte: Adaptado da RDC 199/2014

<sup>44</sup> Política Nacional de Educação Popular em Saúde

#	ATENÇÃO BÁSICA	ATENÇÃO ESPECIALIZADA		
		Atenção Especializada em Doenças Raras <sup>1</sup>	Serviço de Referência em Doenças Raras <sup>2</sup>	Serviço de Referência em Doenças Raras <sup>3</sup>
8	Realizar o cuidado domiciliar às pessoas com DR, de forma integrada com as equipes de atenção domiciliar e com os serviços de atenção especializada e serviços de referência em DR locais e com demais pontos de atenção, conforme proposta definida para a região de saúde;	Encaminhar as pessoas para a Atenção Básica para a continuidade do seguimento clínico, garantindo seu matriciamento;	-	-
9	Implantar o acolhimento e a humanização da atenção de acordo com a PNH <sup>45</sup>	Submeter-se à regulação, fiscalização, monitoramento e avaliação do Gestor Municipal, Estadual e do Distrito Federal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão;	-	-
10	-	Investigar e buscar determinar o diagnóstico definitivo e assegurar a continuidade do atendimento de acordo com as rotinas e as condutas estabelecidas, sempre com base nos PCDT estabelecidos pelo Ministério da Saúde;	-	-
11	-	Garantir, por meio dos profissionais da RAS, o acesso às diversas categorias profissionais necessárias para o cuidado e tratamento integral às pessoas com doenças raras, incluindo as diversas especialidades médicas e profissionais para atendimento ambulatorial e hospitalar de acordo com as necessidades do cuidado às doenças raras;	-	-
12	-	Encaminhar as pessoas para os Centros Especializados de Reabilitação (CER) ou outros com a finalidade de reabilitação para complementaridade do cuidado, sem se eximir de continuar ofertando o cuidado integral às pessoas com doenças raras, garantidos mediante regulação;	-	-
13	-	Realizar tratamento clínico e medicamentoso, quando houver, das pessoas com doenças raras segundo os PCDT instituídos;	-	-
14	-	Oferecer atenção diagnóstica e terapêutica específica para uma ou mais doenças raras, em caráter multidisciplinar;	-	-
15	-	Referenciar as pessoas para os Serviços de Referência em Doenças Raras, quando se fizer necessário;	-	-
16	-	Garantir a investigação diagnóstica e o acompanhamento das doenças para as quais estiverem habilitados;	-	-
17	-	Acolher o encaminhamento regulado de pessoas com diagnóstico ou suspeita de doença rara, provenientes da atenção básica ou especializada, para fins de investigação e tratamento;	-	-

Quadro 5 – Continuação: Competências de cada linha de cuidado aos usuários

Fonte: Adaptado da RDC 199/2014

<sup>45</sup> Política Nacional de Humanização

#	ATENÇÃO BÁSICA	ATENÇÃO ESPECIALIZADA		
		Atenção Especializada em Doenças Raras <sup>1</sup>	Serviço de Referência em Doenças Raras <sup>2</sup>	Serviço de Referência em Doenças Raras <sup>3</sup>
18	-	Garantir, por meio dos profissionais da RAS, o acesso regulado às diversas categorias profissionais necessárias para o cuidado e tratamento integral às pessoas com doenças raras, incluindo as diversas especialidades médicas e profissionais para atendimento ambulatorial e hospitalar de acordo com as necessidades do cuidado às pessoas com doenças raras;	-	-
19	-	Oferecer atenção diagnóstica e terapêutica específica, em caráter multidisciplinar, de acordo com os eixos assistenciais e baseados nos PCDT instituídos; e	-	-
20	-	Realizar o aconselhamento genético das pessoas acometidas e seus familiares, quando indicado.	-	-
<sup>1</sup> O Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras é o serviço de saúde que possui condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação da atenção especializada em uma ou mais doenças raras. <sup>2</sup> Serviço de Referência em Doenças Raras é o serviço de saúde que possui condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação da atenção especializada para pessoas com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais. <sup>3</sup> Competências específicas do Serviço de Referência em Doenças Raras.				

Quadro 5 – Continuação: Competências de cada linha de cuidado aos usuários

Fonte: Adaptado da Portaria nº 199/2014

Vale destacar que os Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras e os de Referência em Doenças Raras precisam ser credenciados por gestores locais antes de ser habilitado pelo gestor federal. O tempo médio entre uma etapa e outra gira em torno de 1 ano e 2 meses (INTERFARMA, 2018). A habilitação dos serviços especializados e serviços de referência em doenças raras depende inicialmente da participação dos gestores das unidades de atenção especializada. Na prática, essa habilitação significa que o centro estará credenciado junto ao Ministério da Saúde e receberá recursos específicos para realizar este atendimento, no custeio das equipes mínimas e também os procedimentos de diagnóstico, tais como: avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras (anomalias congênitas, deficiência intelectual, erros inatos do metabolismo), aconselhamento genético, análise de DNA, identificação de alteração cromossômica, dosagem quantitativa de aminoácidos, ensaios enzimáticos e outros.

No entanto, desde a publicação da Portaria nº 199, de 2014, apenas oito estabelecimentos foram habilitados pelo Ministério da Saúde para atendimento em doenças raras localizados nos estados de Goiás, Distrito Federal, Pernambuco, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo e Bahia. Além destes estabelecimentos não compreenderem todas as regiões do País (Figura 13), as

instituições habilitadas (Quadro 6) não se encontram, em alguns casos, na capital do Estado, o que dificulta o acesso dos pacientes (INTERFARMA, 2018). No Rio de Janeiro, por exemplo, o Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), foi credenciado em outubro de 2015, no entanto, a habilitação do seu Centro de Referência para Doenças Raras, o único no Estado do Rio de Janeiro, só aconteceu em 28 de dezembro de 2016.



Figura 13: Localização dos centros de referência para doença rara habilitados  
 Fonte: elaboração própria a partir de <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>. Acesso em 26/11/2018

UF	MUNICÍPIO	ESTABELECIMENTO
DF	DISTRITO FEDERAL	HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA
GO	ANÁPOLIS	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS - APAE
PE	RECIFE	ASSOCIAÇÃO DE ASSISTÊNCIA À CRIANÇA DEFICIENTE – AACD/PE
PR	CURITIBA	HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE DE CURITIBA
RJ	RIO DE JANEIRO	INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA (IFF/FIOCRUZ)
RS	PORTO ALEGRE	HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA
SP	SANTO ANDRÉ	AMBULATÓRIO DE ESPECIALIDADE DA FUABC /FACULDADE DE MEDICINA ABC/SANTO ANDRÉ
BA	SALVADOR	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS - APAE

Quadro 6: Nome das instituições habilitadas – doenças raras  
 Fonte: adaptado de <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>. Acesso em 26/11/2018



A política também prevê o incentivo financeiro de custeio mensal para as equipes profissionais dos estabelecimentos de saúde habilitados como Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras e Serviços de Referência em doenças raras, conforme demonstrado na Figura 14.

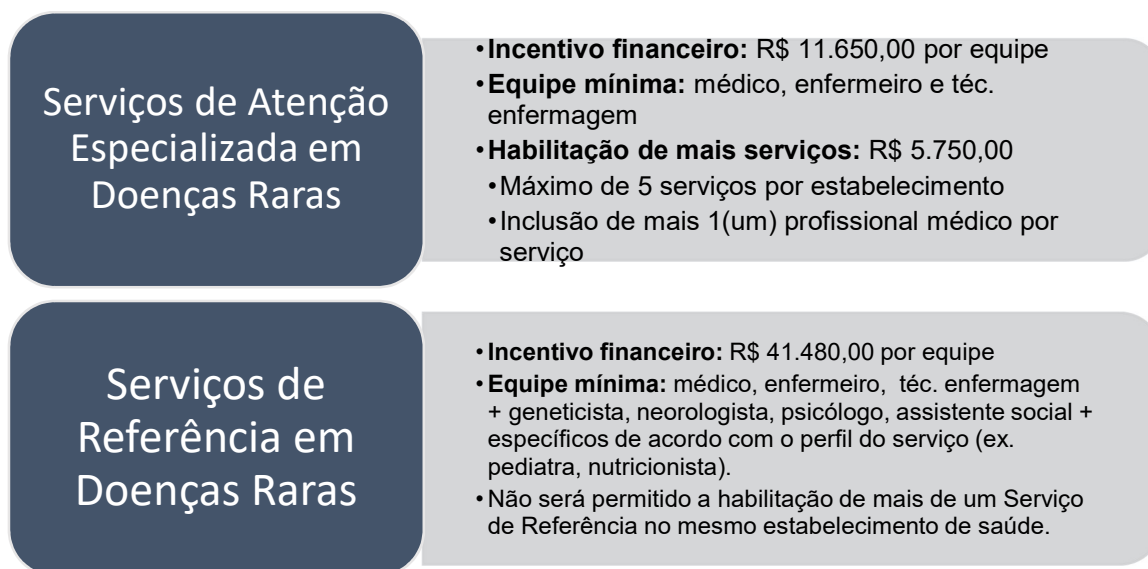


Figura 14: Incentivo financeiro de custeio mensal para equipes profissionais  
Fonte: Adaptado da Portaria nº 199/2014

Segundo a Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM), a colocação em prática da política dependerá das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, por serem os agentes do SUS. Por outro lado, cabe ao Ministério da Saúde credenciar os serviços especializados, além de fazer propostas de pacotes de atenção diferenciada para aqueles que aderirem à política, para torná-la mais atraente. Segundo dados do SBGM, apesar da política ter sido publicada no início de 2014, os credenciamentos iniciais ocorreram apenas no final de 2016.

Conforme relatório divulgado pela INTERFARMA em fevereiro de 2018, observa-se que alguns gargalos estruturais se mantêm e precisam ser endereçados para garantir o cuidado integral, como a estruturação da rede de centros especializados, a evolução no processo de elaboração e publicação dos protocolos clínicos que definem o tratamento de doenças raras como prioritário e a superação dos desafios regulatórios relacionados aos medicamentos órfãos, que aumentam a judicialização e causam danosos custos sociais e econômicos às famílias e ao País (INTERFARMA, 2018).

Para as associações de pacientes, a Portaria 199/2014 representou um avanço na teoria, pois apresenta, na prática, falhas na implantação efetiva das medidas, como atrasos nos protocolos, atrasos nas certificações de hospitais de referência por problemas burocráticos, atrasos na capacitação de equipes e carência de especialistas, inclusive geneticistas. Além disso, não houve até o momento avanços em relação à incorporação de medicamentos para tratamento destas condições clínicas.

Destaca-se que 95 % das doenças raras não possuem tratamentos. Apenas 2% das doenças raras podem se beneficiar de medicamentos órfãos e mesmo assim, este número reduzido de tecnologias não foi incorporado ao SUS. Os outros 3 % contam com tratamentos já estabelecidos para outras doenças que ajudam atenuar os sintomas, sendo que nestes casos, apesar do medicamento ser ministrado no cuidado de um paciente com doença rara, o mesmo não é considerado um medicamento órfão (INTERFAMA, 2018).

### 3 JUSTIFICATIVA

Doença rara é uma condição de saúde que afeta um pequeno número de indivíduos em comparação com outras doenças prevalentes na população em geral. No Brasil, por exemplo, doenças raras são aquelas que acometem 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos. Contudo, apesar da baixa prevalência, são doenças crônicas, progressivas, degenerativas, incapacitantes e associadas a diminuição da expectativa de vida. Atualmente não existe cura eficaz e estima-se que existam cerca de 6 mil a 8 mil tipos de doenças raras. No geral, 75 % das doenças raras afetam crianças e 30 % dos pacientes morrem antes de completar cinco anos de idade. Oitenta por cento das doenças raras são de origem genética e o restante são resultantes de infecções (bacterianas ou virais), alergias e causas ambientais.

Apesar dos avanços tecnológicos obtidos nas pesquisas farmacêuticas, somente 2 % das doenças raras possuem tratamento medicamentoso. Assim, o número crescente de doenças raras que aguardam tratamento constitui um problema de saúde pública importante. Como se não bastassem as dificuldades de acesso aos medicamentos órfãos pelo SUS em decorrência do elevado custo de sua aquisição, pacientes, portadores de doenças raras se ressentem da falta de visibilidade para seus problemas – falta de informação, ausência ou insuficiência de tratamentos adequados, mesmo aqueles considerados paliativos, até a falta de profissionais de saúde capacitados para lhes garantir os cuidados necessários.

Neste sentido, este trabalho se justifica dada a magnitude científica e social que as doenças raras representam no mundo. Portanto, conhecer o processo de registro adotado por agências reguladoras reconhecidas mundialmente contribui para adoção de melhores práticas e padrões no processo de regulamentação. Além disso, o conhecimento dos medicamentos órfãos aprovados no Brasil pode servir de base para a criação de uma listagem das doenças raras e de medicamentos órfãos para posteriormente serem incluídos nas propostas específicas de políticas públicas.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo principal analisar de forma comparativa os procedimentos para solicitação de registro de medicamentos novos sintéticos e biológicos, destinados ao tratamento, diagnóstico e prevenção de doença raras, em três autoridades sanitárias: ANVISA, FDA e EMA.

#### 4.1.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Analisar de forma comparativa as exigências técnicas comuns das Resoluções RDC 55/2010, RDC 200/2017 e RDC 205/2017, bem como, as principais características do processo de registro de medicamentos novos na ANVISA, FDA e EMA.
- b) Descrever e comparar o processo regulatório relativo à designação de medicamentos órfãos nos Estados Unidos e na Europa;
- c) Pesquisar a quantidade de medicamentos novos e produtos biológicos novos com indicação para doenças raras, aprovados pela ANVISA, FDA e EMA no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017.

## 5 MATERIAL E MÉTODO

Para alcançar os objetivos propostos, foi adotado um estudo descritivo-comparativo fundamentado em pesquisa documental e bibliográfica sobre os procedimentos e requisitos para o registro de medicamentos órfãos aplicados pelas autoridades sanitárias de diferentes países, com enfoque nas categorias de medicamentos novos e produtos biológicos novos. Assim, para execução deste estudo foram selecionadas três autoridades sanitárias: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) e Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

A seleção das instituições supramencionadas pode ser justificada por meio de alguns critérios relevantes, a saber:

- FDA e EMA: são consideradas como modelo de órgão regulador e promovem a excelência regulatória em todo o mundo.

- ANVISA: é a Agência reguladora responsável pela concessão de registro de medicamentos no Brasil e tem buscado adotar regulamentos técnicos harmonizados internacionalmente.

Para o gerenciamento de dados bibliográficos e armazenamento das referências selecionadas utilizou-se o software Zotero 4.0, que é uma ferramenta gratuita amplamente utilizada como apoio à inserção de citações e referências bibliográficas.

No que tange ao levantamento de dados oficiais sobre o cenário atual relacionado ao registro de medicamentos novos e produtos biológicos novos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, as consultas foram realizadas na página eletrônica do Diário Oficial da União (DOU), ANVISA, FDA e EMA, bem como por meio da ferramenta de busca Portal i-HELPS 4.0<sup>48</sup>. O referido portal é uma ferramenta online, paga, que permite a busca de informação regulatória e consultas sobre as regulamentações nas áreas sujeitas à vigilância sanitária, tais como: medicamentos, produtos para a saúde, cosméticos e etc. Adicionalmente, foi realizada consulta às páginas eletrônicas das entidades farmacêuticas, tais como,

---

<sup>48</sup> <https://i-helps.optionline.com/index.php>

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA)<sup>49</sup> e Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (SINDUSFARMA)<sup>50</sup>, utilizando-se expressões e palavras-chave como, “doenças raras”, “registro de medicamento”. Cabe destacar que também foram analisados informes oficiais, como por exemplo, informes técnicos, guias nacionais, leis, decretos, portarias, resoluções, entre outros, acerca do objeto estudado, relevantes para a discussão do tema.

A seguir, encontra-se apresentado o detalhamento do percurso metodológico adotado de acordo com cada objetivo específico.

a) Com o intuito de compreender as diferenças quanto aos principais requerimentos exigidos pela ANVISA para a concessão de registro de medicamento novo, produto biológico novo e medicamentos órfãos, considerou-se oportuno elaborar um quadro comparativo com o objetivo de sumarizar as exigências técnicas comuns das Resoluções RDC 55/2010, RDC 200/2017 e RDC 205/2017. Adicionalmente, foi elaborado um segundo quadro com o objetivo de avaliar as principais características inerentes ao processo de registro de medicamentos novos na ANVISA, FDA e EMA. Neste caso, foi realizada pesquisa na página oficial de cada Agência reguladora utilizando “Marketing Authorization Application” e “orphan drugs” como palavras-chave.

b) Para análise do processo regulatório relativo à designação de medicamentos órfãos na FDA, foi realizada pesquisa no sítio eletrônico da Agência utilizando a palavra-chave “orphan designation”. Adicionalmente, para consultar o quantitativo de designações órfãs concedidas pela FDA, foi realizada pesquisa na página “Search Orphan Drug Designation and Approvals” por meio do link <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/> (Figura 15). A referida base de dados possibilita a busca por data e os dados podem ser exportados para o Excel. Desse modo, foi selecionado o período de 01/01/1983, ou seja, desde a criação da Agência americana, até 31/12/2018.

---

<sup>49</sup> <https://www.interfarma.org.br/>

<sup>50</sup> [http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap\\_home](http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_home)

## Search Orphan Drug Designations and Approvals

FDA Home Developing Products for Rare Diseases & Conditions



This page searches the Orphan Drug Product designation database. Searches may be run by entering the product name, orphan designation, and dates. Results can be displayed as a condensed list, detailed list, or an Excel spreadsheet. Click for detailed instructions.

**Search Criteria**

Product Name:  (single search term without quote marks)

Orphan Designation:  or wildcard characters )

Start Date:  End Date:  (default is all dates)

Search results:

Output format:

Sort results:

Records per page:

Figura 15: Base de dados da FDA para consulta de medicamentos designados órfãos

A partir do momento em que o arquivo Excel é gerado, há a possibilidade de filtrar as informações pelo nome do princípio ativo, nome comercial, data da designação, indicação aprovada na designação, status do medicamento (designado/designado aprovado/designado cancelado), status da aprovação da FDA, indicação aprovada no registro, data de aprovação do registro do medicamento órfão, data final do período de exclusividade de mercado, nome e endereço da empresa detentora do registro.

No caso da EMA, a pesquisa foi realizada na página “Register of Designated Orphan Medicinal Products” por meio do link <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>. Nessa situação, é possível realizar a consulta por produto, indicação aprovada na designação, empresa detentora do produto designado, data da aprovação da designação e data da aprovação do registro do medicamento. Além disso, a página permite acessar o parecer final da EMA referente a aprovação da designação, bem como aprovação do registro do medicamento órfão. No entanto, como a mesma não possibilita a conversão dos dados em Excel, foi elaborada uma planilha à parte para melhor organização do conteúdo, utilizando-se as ferramentas “copiar” e “colar”.

c) Foi realizada busca por registros ativos de medicamentos novos e biológicos concedidos no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017 objetivando-se mensurar o quantitativo de medicamentos para doenças raras registrados neste período. No caso dos registros concedidos no Brasil, a busca foi realizada por meio de consulta no sítio eletrônico da ANVISA e Portal i-HELPS 4.0. Desse modo, foi

realizada busca por meio do link “consulta a produtos regularizados<sup>51</sup>” no sítio eletrônico da Agência, de forma a obter os dados dos medicamentos registrados na categoria regulatória “novo” e “biológico”. A referida ferramenta de busca da Agência permite definir os critérios para a consulta, como por exemplo, número do CNPJ do detentor do registro, número do processo, nome do produto, princípio ativo, forma farmacêutica, número do registro, categoria regulatória, classe terapêutica, código ATC, período de publicação do registro, medicamento de referência, restrição de prescrição, tarja, se é monodroga ou não, situação do registro e se a apresentação é fracionável ou não. No caso específico deste trabalho, adotou-se somente os seguintes critérios: período de publicação do registro, situação do registro e categoria regulatória. Assim, foi possível obter o nome de todos os medicamentos novos sintéticos e biológicos registrados no Brasil no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017.

Adicionalmente à consulta gerada no site da Agência, foi também realizada a busca no Portal i-HELPS 4.0 por meio da base de dados “Inteligência Regulatória – Brasil: Estatística de Registros de Produtos ANVISA”. Esta base de dados também possibilita busca por categoria regulatória e adicionalmente, informa o tipo e o código de petição a qual o medicamento foi registrado. Sendo assim, é possível identificar se o medicamento aprovado é sintético novo, biológico novo ou inovador (sintético ou biológico).

Com o objetivo de conhecer a indicação terapêutica aprovada para o medicamento registrado, foi realizada consulta à base de dados das bulas dos medicamentos, denominada bulário eletrônico (<http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>). Esta ferramenta permite o acesso gratuito às bulas tanto do paciente quanto do profissional da saúde (Figura 16).

---

<sup>51</sup> <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>



Ministério da Saúde

Bulário Eletrônico

**Bulário Eletrônico**

Medicamento:

Empresa:

Expediente:

Período de Publicação:  a

Registros por Página:

Pesquisar Limpar

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z TODAS AS BULAS

Copyright © 2007 ANVISA. Todos os direitos reservados

Figura 16: Bulário eletrônico da ANVISA

No que se refere aos registros de medicamentos com indicação para doenças raras concedidos pela Agência Americana, a busca foi realizada por meio do link <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/> (Figura 11), visto que este portal também fornece informação relativa à data de aprovação do registro dos medicamentos órfãos aprovados no EUA. Do mesmo modo, a pesquisa de medicamentos órfãos concedidos pela EMA foi realizada na página “Register of Designated Orphan Medicinal Products” por meio do link <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> (Figura 12).

Adicionalmente, foi elaborada uma planilha no Excel para armazenar os dados coletados e assessorar a análise comparativa das indicações terapêuticas de cada medicamento novo ou produto biológico novo. A planilha composta por 11 colunas, contém informações como mês de aprovação, categoria regulatória, nome do produto, nº do registro, nº do processo na ANVISA, data de publicação, indicação aprovada pela ANVISA, FDA e EMA e comentários. A classificação do medicamento como órfão no Brasil, foi baseada na similaridade da indicação terapêutica aprovada pela ANVISA *versus* àquelas aprovadas na Europa e Estados Unidos.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 PROCEDIMENTO ESPECIAL PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS – RDC 205/2017

A Portaria 199/2014 não trouxe definição nem fixou regras específicas para o registro de drogas órfãs. Além disso, até meados do ano de 2017, não existia no Brasil uma norma específica para agilizar o registro de medicamentos para doenças raras e o processo de concessão desses registros não tinha diferenciação quando comparado ao processo de análise de medicamentos para tratar doenças altamente prevalentes.

Em 06 de junho de 2017, a Diretoria Colegiada da Anvisa aprovou uma consulta pública<sup>57</sup> (CP 355/17) que teve por objetivo regulamentar o procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para o tratamento destas doenças. O texto inicialmente proposto pela Agência previa a redução do tempo de análise das petições, assim como, a diminuição do tempo de submissão do dossiê pelas empresas. A CP nº 355 foi publicada no DOU em 20 de junho de 2017 e ficou disponível no portal da Anvisa para o envio de contribuições por um prazo de 30 dias.

No mesmo ano, em 29 de dezembro de 2017, a DICOL aprovou a Resolução-RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, oriunda da CP 355/2017, com vigência a partir de 27/02/2018. Esta regulamentação estipula um procedimento especial para doenças raras, envolvendo a anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Além disso, a referida norma marca o Dia Mundial da Doença Rara<sup>58</sup>, celebrado anualmente em 28 de fevereiro. A nova resolução surge como um incentivo ao acesso e ao aumento no Brasil das opções terapêuticas para o tratamento de doenças raras, sem a retirada de requisitos que atestem a segurança, eficácia e a qualidade dos medicamentos (ANVISA, 2018f).

---

<sup>57</sup> As consultas públicas possuem o objetivo de obter subsídios e informações da sociedade para o processo de tomada de decisões pela DICOL.

<sup>58</sup> Dia Mundial da Doença Rara foi celebrado pela primeira vez em 2008, pela Organização Europeia de Doenças Raras - Eurordis. Normalmente, a data é celebrada em 29 de fevereiro, nos anos bissextos, sendo que, nos outros anos, comemora-se em 28 de fevereiro e tem por objetivo sensibilizar a população, os órgãos de saúde pública, médicos e especialistas em saúde para os tipos de doenças raras existentes e toda a dificuldade que os seus portadores enfrentam para conseguir um tratamento ou cura.

Segundo o parágrafo único do art. 4º da referida resolução, um medicamento para doença rara é àquele desenvolvido com o objetivo de tratar, diagnosticar ou prevenir doença rara e que seja utilizado em condição séria debilitante<sup>59</sup> e se proponha a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença.

A RDC 205/2017 prevê em seu Artigo 5º que no momento do protocolo da petição de anuência de ensaios clínicos e registro de novo medicamento, a empresa deve informar se a solicitação é referente ao medicamento para doença rara. Assim, no ato do peticionamento eletrônico, a requerente deve sinalizar diretamente no sistema, no campo de informações complementares (Figura 17), se a petição a ser protocolada na Agência se enquadra como doença rara<sup>60</sup>, ordinária<sup>61</sup> ou prioritária<sup>62</sup>. Antes desse novo modelo, era necessário primeiro submeter o pedido de registro e posteriormente, protocolizar um aditamento (1316 – ADITAMENTO – Doenças Raras ou 11317 – ADITAMENTO – Priorização de Análise) com o objetivo de apresentar as informações sobre o grau de prioridade da petição, o que gerava uma etapa adicional ao fluxo de registro de medicamento. Assim, a formalização do enquadramento da petição diretamente no sistema de peticionamento eletrônico da ANVISA, propicia mais agilidade ao procedimento de registro e ajuda a estabelecer uma ordem de prioridade quanto à análise das petições.

---

<sup>59</sup>Condição séria debilitante: doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido.

<sup>60</sup> Resolução-RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017

<sup>61</sup> Resolução-RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017 (princípios ativos sintéticos e semissintéticos) ou Resolução-RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010 (produtos biológicos)

<sup>62</sup> Resolução-RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017

Ministério da Saúde

Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
www.anvisa.gov.br

Peticionamento Eletrônico :: 410

Faltam 13 minutos e 59 segundos para expirar a sessão

**Medicamentos Fluxo Manual**

Nº da Transação: **13425352018**

**Identificação da Empresa**

Razão Social

CNPJ

Assunto  
**1528 -PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo**

**⚠ Informativo**

- Abaixo está o link para o(s) formulário(s) de petição relacionado(s) a este fluxo.
- Você deve clicar no link desejado e **salvar** o formulário para posterior preenchimento.
- Antes de preencher, lembre-se de finalizar este fluxo até a impressão dos documentos, clicando em **PRÓXIMO**.

**📄 Formulários**

Status	Formulário
não emitido	<a href="#">Formulário de Petição 1 - Medicamentos</a>
não emitido	<a href="#">Formulário de Petição 2 - Medicamentos</a>

**Informações Complementares**

Ordinária  
 Prioritária  
 Doenças Raras

Estou ciente de que caso o enquadramento para doença rara ou prioritário NÃO seja confirmado durante a análise técnica, a petição será INDEFERIDA.

<< Anterior   Próximo >>   Cancelar

Figura 17: Peticionamento eletrônico de registro de produto biológico novo  
Fonte: Sistema de peticionamento eletrônico do sítio eletrônico da ANVISA

Desde agosto de 2018 está disponível no sítio eletrônico da Agência um acesso adicional ao sistema de fila de petições. Desta forma, é possível acompanhar a fila de entrada de submissões assinaladas como prioritárias, conforme o disposto na RDC 205/2017. Na referida fila de análise são exibidas apenas as petições que ainda não tiveram o pedido de prioridade analisado. Assim que essa análise é finalizada, a petição não é mais incluída na fila. Em consulta à fila de análise para doenças raras realizada em 02 de janeiro de 2019, constavam apenas duas petições de registro de medicamento novo, cuja data de entrada das petições datava 27/12/2018. Com relação aos medicamentos biológicos, nenhum registro foi encontrado.

Vale destacar que de acordo com o art. 2º da RDC nº 205/2017 o procedimento especial se aplica somente a novos medicamentos para doenças raras, sendo estes definidos como aquele com insumo farmacêutico ativo inédito no país. Portanto, não é permitida a solicitação de registro de medicamentos inovadores pelo procedimento especial, previsto pela RDC nº 205 de 28 de dezembro de 2017.

Nestes casos, a requerente deve avaliar se o produto proposto se enquadra em alguns dos critérios de priorização previstos na Resolução-RDC nº 204 de 27 de dezembro de 2017, vigente desde 26 de fevereiro de 2018. Destaca-se que a priorização de análise de medicamentos é um mecanismo adotado pela ANVISA desde 2007 e que contribui para que petições de registro, pós-registro e pesquisa clínica sejam analisadas de forma mais célere, conforme sua relevância para a população. No entanto, as normas referentes à priorização de análise sofreram diversas alterações ao longo dos anos. A Figura 18 mostra a evolução da regulamentação aplicada à priorização de análise de petições de registro.

Embora não seja destinada exclusivamente às doenças raras, a RDC 204 também pode ser usada para dar maior celeridade ao acesso a novos medicamentos. Isso porque ela abrange medicamentos inéditos e estudos relacionados a doenças sem alternativas terapêuticas disponíveis, entre outras situações. Em síntese, segue apresentado no Quadro 7 um comparativo das principais diferenças identificadas entre a RDC 204/2017 e RDC 205/2017.

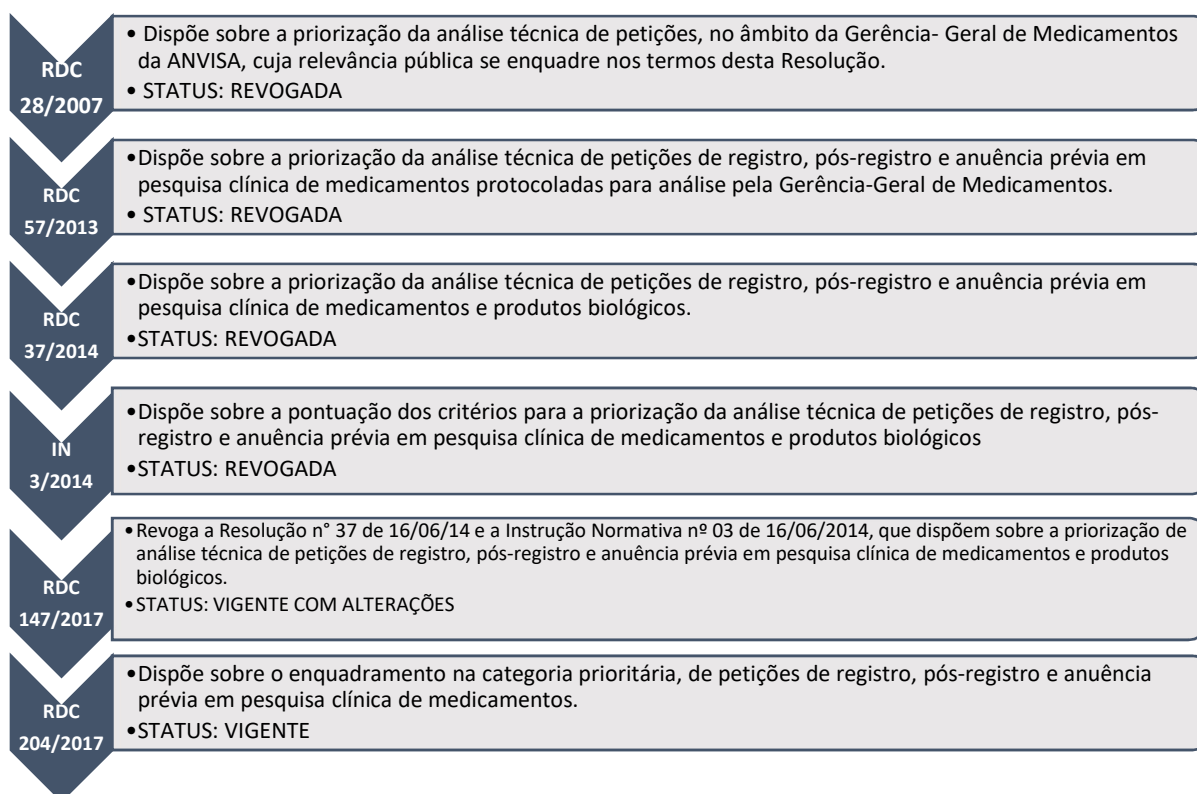


Figura 18: Evolução da regulamentação aplicada à priorização de análise de petições de registro  
 Fonte: Elaboração própria

#	RDC 204/2017	RDC 205/2017
<b>Escopo na norma</b>	Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.	Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.
<b>Critérios</b>	<p><b>I</b> - Medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;</p> <p><b>II</b> - Medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;</p> <p><b>III</b> - Vacinas ou soros hiperimunes a serem incorporados no Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde. A empresa deve apresentar documento emitido pelo Ministério da Saúde declarando a intenção de incorporação ao Programa Nacional de Imunização;</p> <p><b>IV</b> - Medicamento inovador ou novo, para insumo farmacêutico ativo fabricado no País;</p>	Medicamento novo para tratar, diagnosticar ou prevenir doença rara.
<b>Critérios</b>	<p><b>V</b> - As três (3) primeiras petições de medicamento genérico inédito para cada insumo farmacêutico ativo ou associação e forma farmacêutica, de grupos econômicos distintos. Poderá ser classificada como prioritária uma quarta petição de medicamento genérico inédito de grupo econômico distinto, desde que nenhum dos medicamentos prioritários registrados por este critério, tenham sido comercializados no prazo de 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias, contados a partir da publicação do registro. A empresa deverá informar se o medicamento de referência se encontra protegido por patente e, em caso positivo, deverá informar os números dos pedidos de patente relacionados. Caso o medicamento de referência esteja protegido por patente de validade superior a 300 (trezentos) dias, contados a partir da data do protocolo da petição, a mesma não será classificada como prioritária, exceto se o solicitante for licenciado pelo detentor da patente, devendo apresentar o documento comprobatório, ou no caso de licenciamento compulsório;</p> <p><b>VI</b> - Medicamento integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS que seja objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), mediante a submissão inicial completa de todos os documentos e estudos previstos na regulamentação vigente.</p> <p><b>VII</b> - Quando ficar configurado o risco de desabastecimento do mercado com impacto para saúde pública, a ANVISA poderá classificar como prioritárias as petições de registro de medicamentos de venda sob prescrição médica.</p>	Medicamento novo para tratar, diagnosticar ou prevenir doença rara

Quadro 7 - Comparativo entre a RDC 204/2017 e RDC 205/2017

Fonte: Elaboração própria

#	RDC 204/2017	RDC 205/2017
<b>Prazo comercialização e submissão de preço</b>	Comercialização do medicamento priorizado, contados a partir da publicação do registro: <b>365 dias</b>  Submissão do dossiê de definição de preço máximo à CMED: <b>Até 30 dias contados a partir da data da submissão do registro.</b>	Comercialização do medicamento priorizado, contados a partir da publicação do registro: <b>365 dias</b>  Submissão do dossiê de definição de preço máximo à CMED: <b>concomitantemente ao protocolo da solicitação de registro</b>
<b>Prazo ANVISA (análise final das petições de registro)</b>	<b>120 dias</b> contados a partir do protocolo da petição de registro	<b>60 dias</b> contados a partir do protocolo da petição de registro

Quadro 7 - Continuação: Comparativo entre a RDC 204/2017 e RDC 205/2017  
Fonte: Elaboração própria

O primeiro passo para a solicitação de registro de medicamento novo sintético ou produto biológico novo mediante o procedimento especial previsto na RDC 205/2017, é solicitar por meio do sistema de agendamento de audiência no parlatório<sup>63</sup> uma reunião de pré-submissão com a ANVISA, com o objetivo de apresentar o produto. A reunião deve ocorrer em até 60 dias após o pedido da empresa e a requerente deve formalizar o pedido de registro em até 30 dias. A ausência de solicitação de reunião de pré-submissão, impedirá a análise da solicitação de registro.

Ressalta-se que a RDC 205/2017 incentiva o registro de medicamentos fabricados em território nacional de forma mais célere. Neste caso, a solicitação de reunião de pré-submissão pode ser realizada a qualquer tempo, desde que não haja solicitação de registro em outro país e que a documentação requerida esteja completa. Por outro lado, no caso de medicamentos importados, a solicitação de reunião de pré-submissão deve ser realizada em até sessenta dias após a primeira solicitação de registro em outra autoridade reguladora. Isso significa que a empresa poderá submeter o registro, ao mesmo tempo, em vários países. Além disso, este trâmite fomenta o interesse das empresas internacionais em solicitar o registro do medicamento no Brasil concomitantemente ao pleito de registro realizado em outras agências reguladoras, tais como FDA e EMA. Adicionalmente, representa o aumento da possibilidade de acesso dos pacientes brasileiros ao medicamento.

<sup>63</sup> O sistema de agendamento de reuniões com a ANVISA permite o agendamento, via internet, de audiências presenciais ou virtuais, solicitadas por particulares com áreas internas da Agência, ficando sujeitas à confirmação das áreas técnicas.

A contar da data do protocolo de solicitação do registro, a Agência tem mais 60 dias para emitir o parecer conclusivo ou exarar uma exigência com o intuito de solicitar mais informações. Se o parecer for conclusivo, o registro do medicamento é publicado no DOU em até 30 dias. Caso contrário, após a leitura da notificação, a empresa tem até 30 dias para cumprir as exigências. Se necessário, a empresa pode agendar uma reunião com a área técnica da ANVISA para a discussão das exigências. Após a submissão da petição, a Agência tem até 45 dias para avaliar a petição referente ao cumprimento das exigências protocoladas pela empresa requerente do registro. Com base nas informações extraídas da RDC 205/2017, foi elaborada uma representação esquemática do fluxo de solicitação de registro de medicamento novo para doença rara na ANVISA (Figura 19), apresentada a seguir:



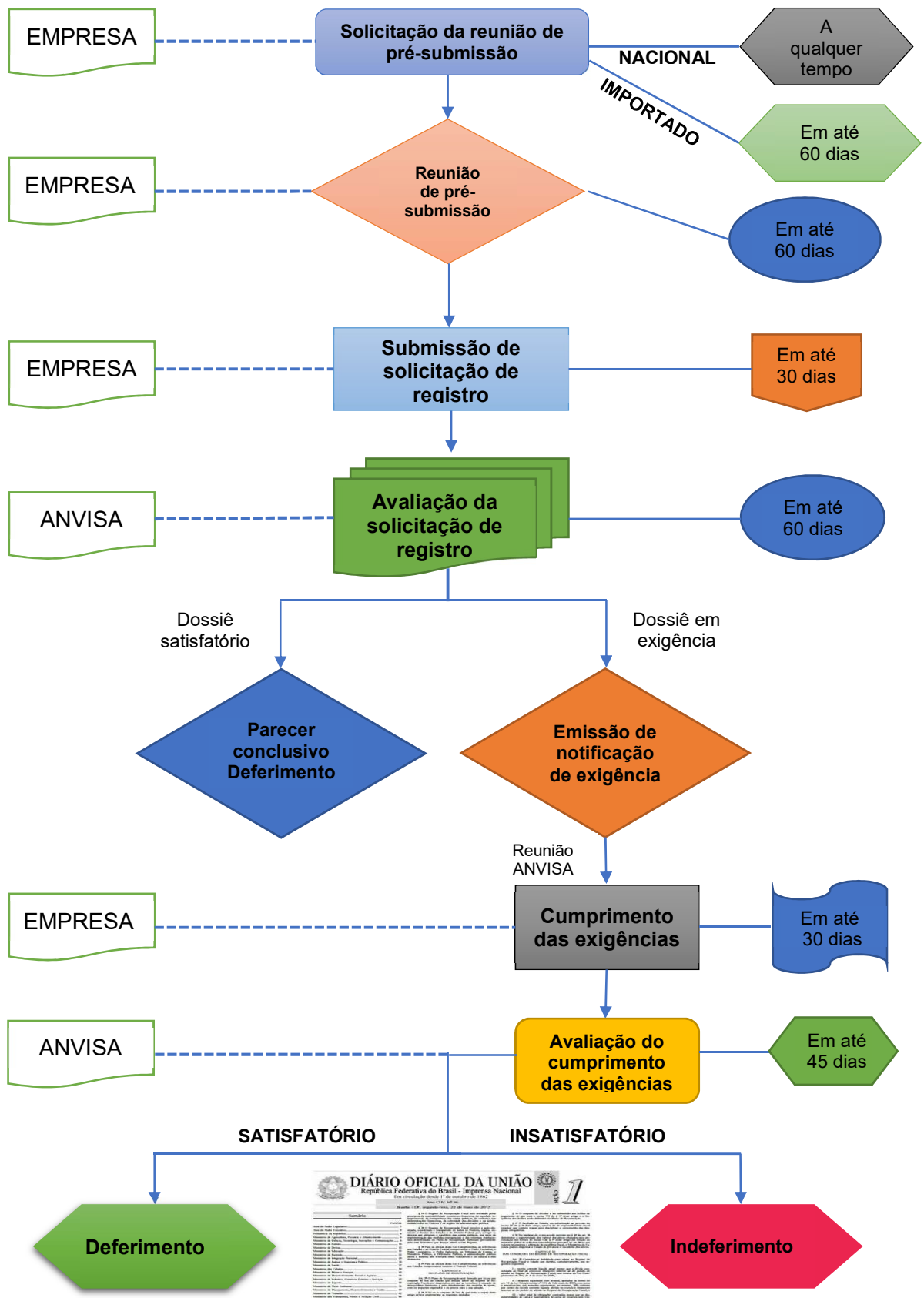


Figura 19: Representação esquemática do fluxo de solicitação de registro de medicamento órfão na ANVISA

Fonte: Elaboração própria

Segundo o Art. 7 da RDC 205/2017, a elaboração de um dossiê de registro de medicamento para tratar doença rara deve ser instruída com base na regulamentação específica para cada categoria regulatória (RDC 200/2017 – Novo ou RDC 55/2010 - produto biológico novo), acrescida da documentação descrita no Quadro 8. No entanto, conforme busca realizada no sistema de consulta de assunto de petição da ANVISA, nota-se que no caso de registro de medicamento classificado como novo, a lista de verificação para esta categoria menciona dois documentos adicionais que não estão descritos no Art. 7 da RDC 205/2017: Justificativa de enquadramento e cópia da ata da reunião de pré-submissão realizada com a Anvisa.

<b>RDC 205/2017 – Art. 7</b>	<b>Lista de verificação (Check list de peticionamento)</b>
I - Descrição da doença rara para a qual o medicamento será indicado;	I - Descrição da doença rara para a qual o medicamento será indicado;
II - Relevância do medicamento para tratamento, diagnóstico ou prevenção da doença;	II - Relevância do medicamento para tratamento, diagnóstico ou prevenção da doença;
III - Dados mundiais e nacionais sobre a prevalência e a incidência da doença rara para a qual o medicamento será indicado; e	III - Dados mundiais e nacionais sobre a prevalência e a incidência da doença rara para a qual o medicamento será indicado; e
IV - Documento comprobatório de designação de medicamento para doença rara por outra autoridade reguladora, quando disponível.	IV - Documento comprobatório de designação de medicamento para doença rara por outra autoridade reguladora, quando disponível.
§ 1º Art 14: No caso de medicamentos registrados em outros países, deve ser apresentado relatório técnico de avaliação do medicamento emitido pelas respectivas autoridades reguladoras, quando disponível.	Justificativa de enquadramento, indicando: - A intenção de registro de novo medicamento, contendo insumo farmacêutico ativo (IFA) inédito no país, tendo em vista que a RDC 205/2017 não é aplicável a medicamentos inovadores; - Dados de prevalência da doença, com base em informações oficiais nacionais; ou se inexistentes, informações oficiais internacionais ou publicação técnico-científica de relevância; - As referências que embasam o status da doença em questão como condição séria debilitante; - Um sumário clínico que demonstre que o medicamento se propõe a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença; - Comprovação de solicitação de registro do medicamento em outras autoridades reguladoras, indicando a data da solicitação, ou declaração de ausência de solicitação em outras autoridades;
-	Cópia da ata da reunião de pré-submissão realizada com a Anvisa.

Quadro 8: Documentação requerida – RDC 205/2017

Fonte: Elaboração própria

Vale lembrar que caso o enquadramento na categoria prioritária não seja confirmado durante a análise técnica da ANVISA, a petição de registro será indeferida.

É importante salientar que as empresas que submeterem a solicitação de registro de novos medicamentos conforme os critérios definidos na RDC 205, deverão apresentar dossiê de definição de preço máximo concomitantemente ao protocolo da solicitação de registro e apresentar o relatório técnico de avaliação do medicamento emitido pelas respectivas autoridades reguladoras, quando disponível, no caso de medicamentos já registrados em outros países. Adicionalmente, após a aprovação do registro do medicamento publicado no DOU, as empresas terão um prazo de até trezentos e sessenta e cinco dias para comercializarem o novo medicamento.

#### 6.1.1 Medicamentos novos – RDC 200/2017

Atualmente, a regulamentação em vigor no Brasil para a concessão de registro de medicamentos classificados como novos é a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 200, de 26 de dezembro de 2017, publicada no DOU em 26/12/2017 e republicada em 29/01/2018. Esta Resolução aprova o regulamento técnico que estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares (ANVISA, 2017).

Ao analisar a regulamentação relacionada ao registro de medicamentos novos no Brasil é possível verificar que a mesma sofreu algumas revisões ao longo dos tempos. Assim, a Figura 20 descreve a evolução dos atos legais sobre registro de medicamentos novos no Brasil, a partir da criação da ANVISA.

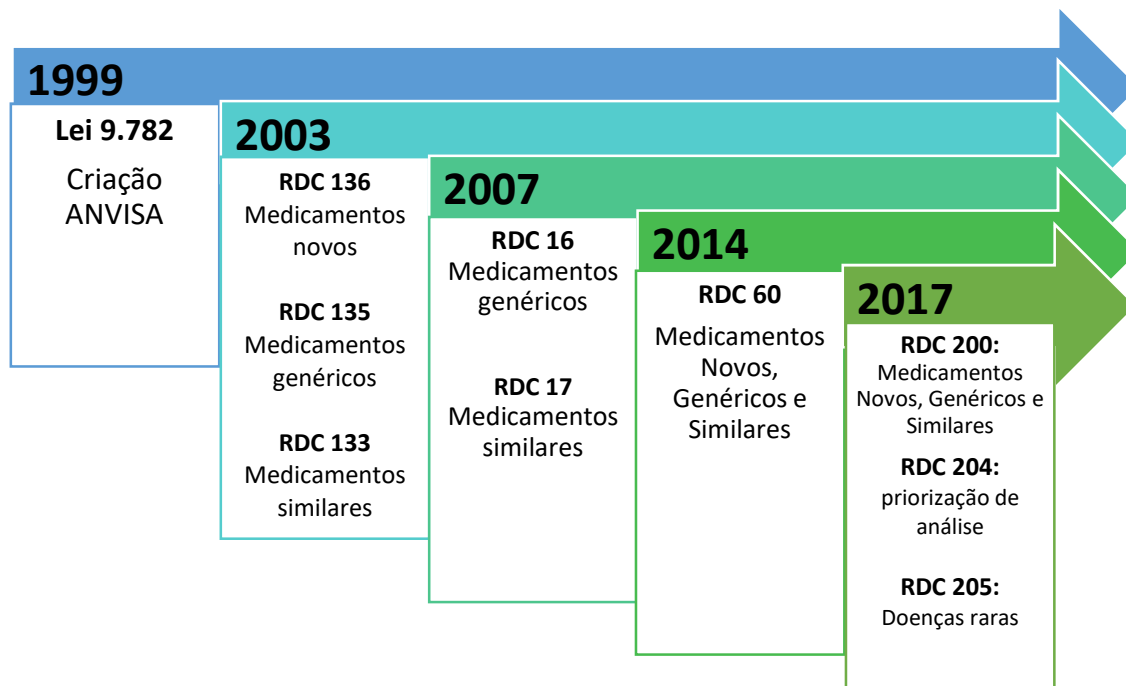


Figura 20: Evolução dos atos normativos referente ao registro de medicamento novo  
 Fonte: elaboração própria

A Figura 21 retrata outras normas que também são aplicáveis ao registro de medicamentos novos e, portanto, precisam ser observadas previamente a elaboração de um dossiê de registro.

A RDC 200/2017 revogou a RDC 60/2014 com o intuito de abranger diferentes tipos de inovação em medicamentos no Brasil e manteve a harmonização dos critérios técnicos de qualidade, segurança e eficácia para o registro de medicamentos novos genéricos e similares. De acordo com a RDC 60/2014 as inovações em medicamentos eram registradas como novas formas farmacêuticas, novas concentrações, novas associações, etc. No entanto, algumas propostas de inovações apresentadas pelas empresas não encontravam respaldo na RDC 60/2014 e com isso, o acesso da população a novos medicamentos tornava-se prejudicado. Desta forma, a partir da RDC 200/2017 foi criada uma nova categoria de registro conhecida como “medicamento de inovação diversa<sup>64</sup>”, para um grupo de produtos antes classificados como “medicamento novo”. O termo “medicamento novo” é utilizado para se referir a produtos que trazem possibilidade de alternativa terapêutica ao tratamento de

<sup>64</sup> Se refere ao registro de um medicamento no caso em que há uma inovação no medicamento já registrado no país que não se correlacione a nenhuma das categorias de registro anteriormente propostas.

doenças, e que tenham sido formulados com princípios ativos sintéticos ou semissintéticos. Além disso, os medicamentos novos são definidos como àqueles desenvolvidos com insumo farmacêutico ativo inédito no país e, portanto, o referido termo não se refere aos genéricos e similares, que são cópias, nem trata de produtos biológicos, fitoterápicos, homeopáticos ou de medicamentos isentos de registro.

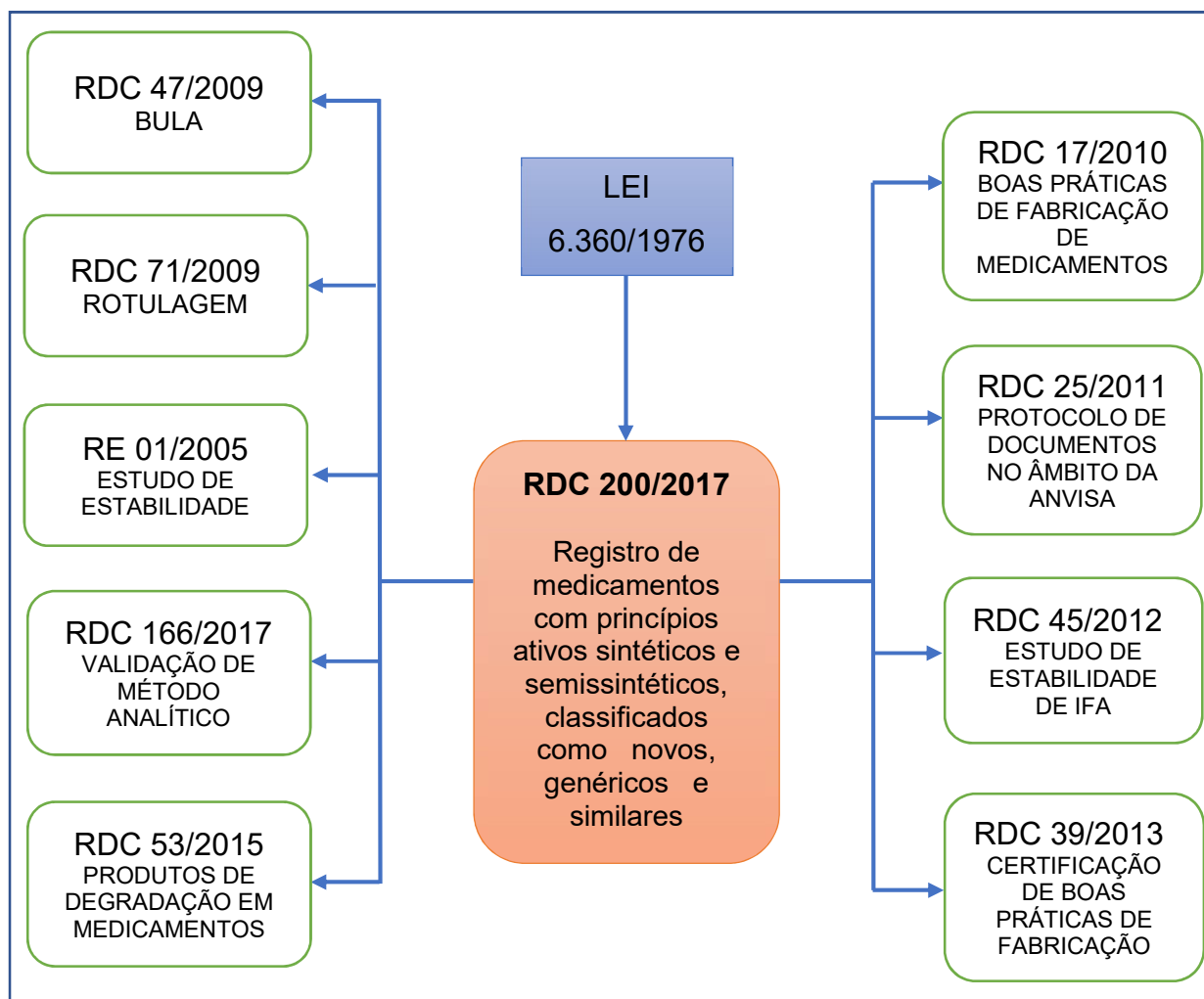


Figura 21: Arcabouço normativo para o registro de medicamento novo  
 Fonte: elaboração própria

Outra inovação da norma foi a criação de novos procedimentos para o registro de medicamento com mesmo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de outro produto que já tenha sido registrado na Anvisa (ANVISA, 2018g), bem como, a reestruturação da GGMed.

Em setembro de 2017 foi criada dentro da estrutura administrativa da GESEF (Figura 22), a Coordenação de Inovação Incremental (COINC) que tem por objetivo

analisar os dados de segurança e eficácia dos processos de registro de medicamentos inovadores.

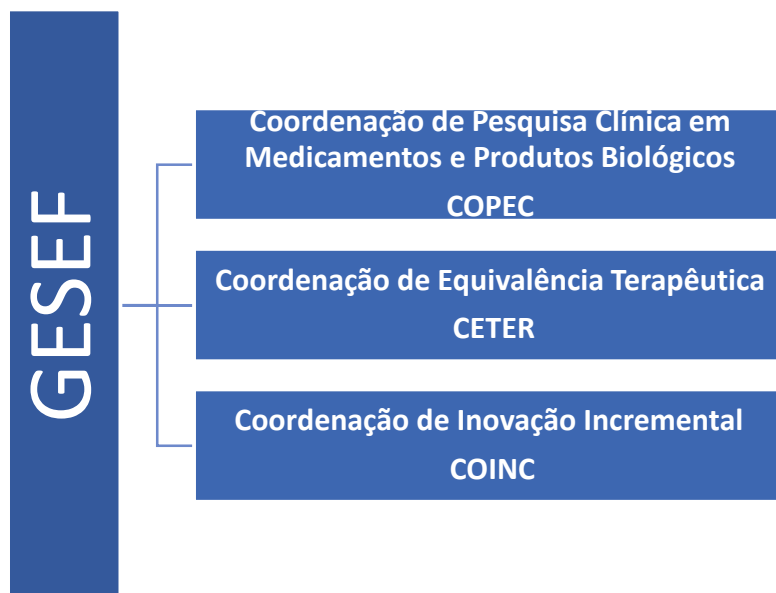


Figura 22: Subdivisão da GESEF  
Fonte: adaptado RDC nº 176, de 15/09/2017

Conforme definição da RDC 200/2017 o medicamento inovador é aquele com inovação incremental, com desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país, incluindo novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres ou éteres de moléculas anteriormente registradas. Essas melhorias vão desde a redução dos efeitos colaterais ao aumento da eficácia e segurança de uso do produto.

Seguem destacados no Quadro 9 os assuntos enquadrados na categoria de medicamentos inovadores sintéticos e semissintéticos disponíveis no sistema de peticionamento do sítio eletrônico da ANVISA.

CÓDIGO	DESCRIÇÃO DO ASSUNTO
1455	MEDICAMENTO NOVO - Registro de concentração nova no país
1456	MEDICAMENTO NOVO - Registro de forma farmacêutica nova no país
1457	MEDICAMENTO NOVO - Registro de indicação terapêutica nova no país
1460	MEDICAMENTO NOVO - Registro de nova associação no país
1461	MEDICAMENTO NOVO - Registro de nova via de administração no país

Quadro 9: Código de assuntos para medicamentos inovadores  
Fonte: ANVISA, 2018e

<b>CÓDIGO</b>	<b>DESCRIÇÃO DO ASSUNTO</b>
10559	MEDICAMENTO NOVO - Registro de concentração nova no país (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10560	MEDICAMENTO NOVO - Registro de forma farmacêutica nova no país (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10561	MEDICAMENTO NOVO - Registro de indicação terapêutica nova no país (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10563	MEDICAMENTO NOVO - Registro de nova associação no país (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10564	MEDICAMENTO NOVO - Registro de nova via de administração no país (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10775	MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento com mesmo (s) IFA(s) de medicamento novo já registrado <sup>65</sup>
11116	RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova concentração <sup>66</sup>
11318	Medicamento inovador – Registro de medicamento com inovação diversa

Quadro 9 - Continuação: Código de assuntos para medicamentos inovadores  
Fonte: ANVISA, 2018e

Conforme apresentado no Quadro 10, a RDC 200/2017 está estruturada em 8 capítulos. O capítulo I (das disposições iniciais) subdividido em 3 seções; capítulo II (das disposições gerais), capítulo III (dos requisitos gerais para o registro) subdividido em 5 seções; capítulo IV (dos requisitos específicos para o registro de medicamento novo) subdividido em 1 seção, capítulo V (dos requisitos específicos para o registro de medicamento inovador) subdividido em 9 seções; capítulo VI (dos requisitos específicos para o registro de medicamento genérico e similar) subdividido em 2 seções; capítulo VII (da renovação de registro); capítulo VIII (das disposições finais e transitórias), anexo I (relatório de produção).

<sup>65</sup> Se refere ao registro de um medicamento no caso em que já exista medicamento novo registrado com o(s) mesmo(s) IFA(s).

<sup>66</sup> O código 11116 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova concentração, apesar de tratar de uma petição de pós-registro, por se configurar como uma inovação incremental, é tratado com os mesmos critérios de análise técnica do registro de medicamentos inovadores.

<b>CAPÍTULO I – DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS</b>
Seção I – Objetivo
Seção II – Abrangência
Seção III – Definições
<b>CAPÍTULO II – DAS DISPOSIÇÕES GERAIS</b>
<b>CAPÍTULO III – DOS REQUISITOS GERAIS PARA O REGISTRO</b>
Seção I – Das medidas antecedentes ao registro de medicamento novo
Seção II – Das medidas antecedentes ao registro de medicamento inovador
Seção III – Das medidas antecedentes ao registro de medicamento genérico e similar
Seção IV – Da documentação administrativa
Seção V – Da documentação técnica de qualidade
<b>CAPÍTULO IV – DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO</b>
Seção I – Do registro de medicamento novo
<b>CAPÍTULO V – DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO INOVADOR</b>
Seção I – Do registro de nova associação
Seção II – Do registro de nova associação em dose fixa
Seção III – Do registro de nova forma farmacêutica
Seção IV – Do registro de nova concentração
Seção V – Do registro de nova via de administração
Seção VI – Do registro de nova indicação terapêutica
Seção VII – Do registro de medicamento com mesmo(s) IFA(s) de medicamento novo já registrado
Seção VIII – Do registro de medicamento com inovação diversa
Seção IX – Dos estudos de biodisponibilidade relativa
<b>CAPÍTULO VI – DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO GENÉRICO E SIMILAR</b>
Seção I – Dos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução
Seção II – Dos estudos de bioequivalência
<b>CAPÍTULO VII – DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO</b>
<b>CAPÍTULO VIII – DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS</b>
<b>ANEXO I – RELATÓRIO DE PRODUÇÃO</b>

Quadro 10: Estrutura da RDC 200/2017  
Fonte: Elaboração própria



Previamente a submissão do dossiê de registro de medicamento novo, a empresa requerente deve providenciar algumas medidas antecedentes ao registro. A primeira dessas medidas é a solicitação à Farmacopeia Brasileira da inclusão do IFA ou excipiente na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB), caso os mesmos não estejam presentes na lista. A referida lista é atualizada periodicamente e está disponível para consulta no sítio eletrônico da ANVISA. Além disso, outro ponto que deve ser observado, é que no caso de desenvolvimento clínico conduzido em território nacional, a empresa só poderá utilizar os resultados desse estudo se o mesmo tiver recebido à aprovação prévia conforme legislação específica vigente para pesquisa clínica.

Após providenciar as medidas antecedentes ao registro, a requerente deve elaborar o dossiê de registro para apresentação à ANVISA, conforme a documentação preconizada na RDC 200/2017. O Quadro 11, apresentado a seguir, contém um resumo da documentação técnica da qualidade que deve ser apresentada pela empresa no ato do protocolo do pedido de registro de um medicamento novo sintético ou semissintético.

<b>I - Sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):</b>
a) <u>nomenclatura</u> : Denominação Comum Brasileira (DCB);
b) <u>estrutura</u> : fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa;
c) <u>propriedades físico-químicas</u> : forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa;
d) <u>nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s)</u> com o(s) respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA;
e) <u>descrição do processo de síntese</u> : fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica;
f) <u>elucidação da estrutura e outras características e impurezas</u> : confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas;
g) <u>controle de qualidade</u> : especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA; e
h) <u>estabilidade</u> : um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem.

Quadro 11: Documentação técnica de qualidade requerida pela RDC 200/2017

Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 200/2017

<p><b>II - Sobre o desenvolvimento da formulação:</b></p> <p>a) resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem;</p> <p>b) informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado;</p> <p>c) documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração;</p> <p>d) dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado(s) na formulação; e</p> <p>e) justificativa no caso de excesso de ativo.</p>
<p><b>III - sobre o produto terminado:</b></p> <p>a) descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB);</p> <p>b) informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula, e indicação das respectivas referências de especificações de qualidade descritas na Farmacopeia Brasileira ou em outros códigos oficiais autorizados pela legislação específica vigente;</p> <p>c) descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado; e</p> <p>d) justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes.</p>
<p><b>IV - Sobre a produção do produto terminado:</b></p> <p>a) dossiê de produção referente a 1 (um) lote;</p> <p>b) nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração;</p> <p>c) fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final;</p> <p>d) informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários;</p> <p>e) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades;</p> <p>f) controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo; e</p> <p>g) relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão.</p>
<p><b>V - Sobre o controle de qualidade das matérias-primas:</b></p> <p>a) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento;</p> <p>b) informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível; e</p> <p>c) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento.</p>
<p><b>VI - Sobre o controle de qualidade do produto terminado:</b></p> <p>a) especificações, métodos analíticos e laudo de análise, acompanhados de referência bibliográfica, incluindo relatórios de validação de método analítico; e</p> <p>b) gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável.</p>

Quadro 11 - continuação: Documentação técnica de qualidade requerida pela RDC 200/2017  
Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 200/2017

<b>VII - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional;</b>
a) descrição do material de embalagem; e b) relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem.
VIII - sobre o envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações;
IX - sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial: descrição do material de constituição do acessório e suas especificações;
<b>X - Sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:</b>
a) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade; b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original; e c) resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo;

Quadro 11 - continuação: Documentação técnica de qualidade requerida pela RDC 200/2017

Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 200/2017

No que se refere a documentação para a avaliação da segurança e eficácia para medicamentos novos (IFA inédito no país), a empresa solicitante do registro deve apresentar o relatório de ensaios não clínicos e os relatórios de ensaios clínicos fase I, II e III, bem como o plano de farmacovigilância e plano de minimização de risco em situações específicas relacionadas à segurança.

Quando um dossiê de registro de medicamento novo é submetido à ANVISA, o mesmo é avaliado por no mínimo três áreas da GGMED, conforme apresentado na Figura 23. Após a manifestação das áreas técnicas envolvidas na análise do processo, a GRMED (Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos) é a área responsável por encaminhar a decisão final para publicação.

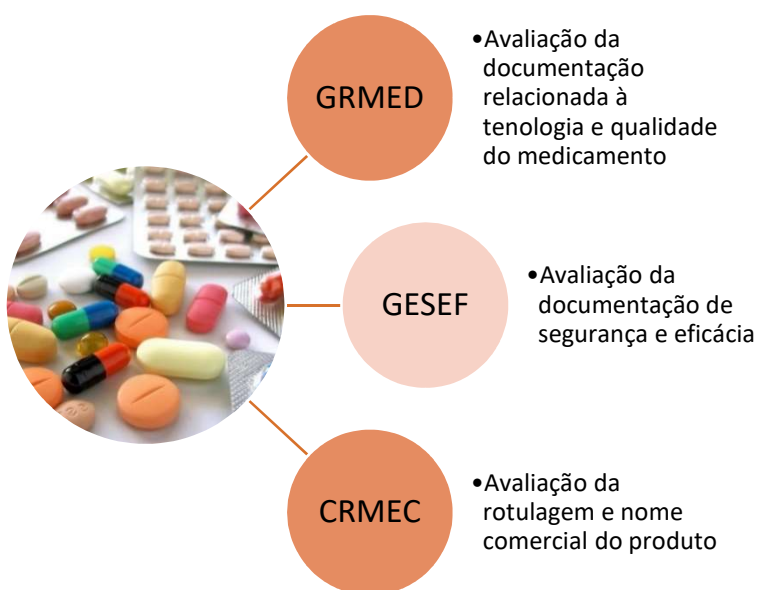


Figura 23: Áreas da GGMED responsável pela avaliação de dossiê de medicamentos novos  
Fonte: Elaboração própria

Segundo a ANVISA, a segmentação do processo de análise de registro de medicamentos em diferentes áreas se justifica pelo fato de que cada área detém um conhecimento e especialização do assunto a ser avaliado. Nesse sentido, a Agência acredita que é pouco provável que se consiga desenvolver todo o conhecimento necessário em uma mesma área e que se tenham os mesmos critérios de avaliação entre áreas diferentes, quando todas fazem o mesmo tipo de análise, além de ser improdutivo desenvolver uma expertise em mais de uma área.

Em razão da segmentação do processo de análise em diferentes áreas, a empresa requerente precisa submeter além da petição inicial de registro, diferentes aditamentos<sup>67</sup> (Quadro 12) em um prazo de até 10 dias corridos após o protocolo da petição de registro, direcionados a cada área envolvida na análise do medicamento novo.

<b>Código / Assunto</b>	<b>Conteúdo (resumo)</b>	<b>Via</b>	<b>Em quais casos?</b>
10474 – MEDICAMENTO NOVO - Aditamento à solicitação de registro	FIDR (Formulário de Informações Relativas à Documentação de Registro)	Exclusivamente eletrônica	Sempre
11213 – NOVO - Aditamento para CRMEC de rotulagem e nome comercial	Leiaute em PDF da embalagem primária, embalagem secundária e embalagem institucional	Exclusivamente eletrônica	Sempre
1384 - MEDICAMENTO NOVO – Aditamento de avaliação de segurança e eficácia	Relatório não clínico; Texto de bula; Relatório clínico.	Física, destinado à Gerência de Segurança e Eficácia de Medicamentos (GESEF)	Nos casos de apresentação de estudos clínicos
10717 - Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Medicamento Novo	Formulário de Plano de Farmacovigilância; Plano de farmacovigilância/plano de minimização de risco; Bula atualizada.	Exclusivamente eletrônica	Sempre

Quadro 12: Tipos de aditamento  
Fonte: Elaboração própria

---

<sup>67</sup>Aditamento: toda e qualquer complementação ao processo que se limita ao aprimoramento do conhecimento do objeto do processo, não resultando em manifestação diversa da anteriormente peticionada (RDC 25/2011)

<b>Código / Assunto</b>	<b>Conteúdo (resumo)</b>	<b>Via</b>	<b>Em quais casos?</b>
557 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção	Relatório do estudo de biodisponibilidade relativa; Planilha com os resultados dos parâmetros farmacocinéticos	Física, destinado à Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER)	Nos casos previstos na legislação vigente em que pode haver substituição dos estudos clínicos por prova de biodisponibilidade relativa
11304 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento de estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação	Relação das impurezas/ produtos de degradação acima dos limites de qualificação conforme RDC nº 53/2015; Descrição sucinta dos dados ou estudos utilizados para a qualificação dos limites de impurezas/ produtos de degradação. Resumo da estratégia	Física, destinado à Gerência de Segurança e Eficácia de Medicamentos (GESEF)	Nos casos em que as especificações de impurezas/produtos de degradação no controle de qualidade/estudo de estabilidade do IFA ou produto acabado ultrapassem o limite de qualificação (guia ICH Q3A e RDC nº 53/2015)

Quadro 12 - Continuação: Tipos de aditamento  
Fonte: Elaboração própria

Este fluxo segmentado acontece, pois segundo a Agência, o sistema interno de informação da ANVISA (Datavisa) não permite que mais de uma manifestação seja realizada concomitantemente em um mesmo número de expediente. Uma sugestão para contornar a limitação do sistema seria a adoção do protocolo eletrônico de todas as petições de registro, pois a tramitação eletrônica permitirá que as análises do processo de registro de um medicamento sejam conduzidas de forma simultânea. Desta forma, os critérios de qualidade, por exemplo poderão ser analisados paralelamente aos dados de segurança, otimizando assim, o processo de análise.

Na hipótese de registro de medicamento novo, a empresa solicitante do registro deve peticionar o assunto 10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo por meio do Sistema de Registro Eletrônico (SISREGMED), onde a documentação necessária deve ser anexada eletronicamente no formato PDF<sup>68</sup>. No entanto, no caso de solicitação de registro de medicamento novo ou produto biológico novo, quando a empresa desejar avaliação pelo procedimento especial previsto na RDC 205/2017, o peticionamento deverá ser feito somente por meio do Datavisa, pelo código 11306 - Medicamento Novo - Registro de Medicamento Novo ou 1528 -

<sup>68</sup> Portable Document Format

PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo, mediante protocolo físico na ANVISA.

Os procedimentos para registro de medicamento novo em meio eletrônico no Brasil foram instituídos por meio da Resolução-RDC nº 20, de 10 de abril de 2013, publicada no DOU em 24 de abril de 2013, com o objetivo de eliminar o trâmite de documentos em papel e assim, possibilitar a análise mais célere da petição com maior qualidade e segurança da informação e conseqüente redução de custos para as empresas. No entanto, desde a implementação do registro eletrônico, o SISREGMED tem apresentado instabilidade e conseqüentemente, tem prejudicado a conclusão do peticionamento eletrônico pela empresa solicitante do registro. Assim, em 30 de novembro de 2018 entrou em vigor a Resolução-RDC nº 253, de 29 de novembro de 2018 que altera o Art. 2º da RDC 20/2013. A referida Resolução formaliza a possibilidade de as empresas submeterem o pedido de registro por meio de protocolo físico (Assunto: 11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo), nos casos de ocorrência de erro no sistema que impossibilite o peticionamento em meio eletrônico. Nestes casos, a documentação obrigatória para registro de medicamento novo deve estar acompanhada do documento que comprove o erro no sistema eletrônico, sob pena de indeferimento da petição.

Outra limitação tecnológica do sistema, é que o dossiê de registro organizado de acordo com o Documento Técnico Comum (CTD<sup>69</sup>) não pode ser submetido por meio do SISREGMED. Tal restrição se justifica pelo fato de que o sistema da ANVISA é dividido em módulos (IFA, Produto, Medicamento e Segurança e Eficácia) os quais não estão harmonizados com o modelo CTD.

#### 6.1.2 Produto biológico novo – RDC 55/2010

A partir da criação da ANVISA, o desafio de regular o registro de produtos biológicos no Brasil teve início com a RDC nº 80 de 18 de março de 2002. Atualmente, a regulamentação em vigor que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos é a Resolução-RDC nº 55, da ANVISA, de 16 de dezembro de 2010, publicada no DOU em 17 de dezembro de 2010. Assim, nos casos de solicitação de registro de produto biológico novo com indicação para doença rara, a empresa

---

<sup>69</sup> CTD – Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

além de atender aos requerimentos previstos na RDC 205/2017, deve também seguir o disposto na RDC 55/2010.

A Figura 24 apresenta a evolução dos atos normativos referente ao registro de produtos biológicos no Brasil, enquanto que no Quadro 16 está apresentado um resumo das principais diferenças observadas entre os atos normativos para o registro de produtos biológicos.

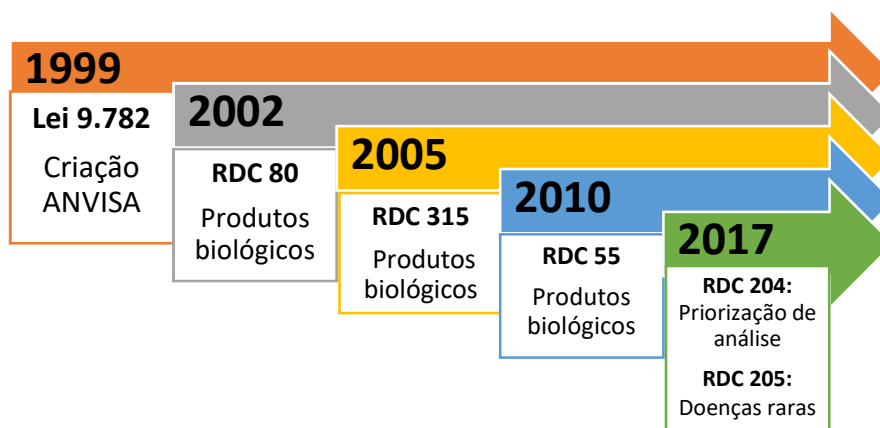


Figura 24: Evolução dos atos normativos referente ao registro de produto biológico novo  
Fonte: elaboração própria

No Brasil, os medicamentos biológicos são definidos pela RDC 55/2010 como medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal, ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos. Desta forma, medicamentos biológicos são aqueles produzidos por biossíntese em células vivas (leveduras, bactérias ou células animais), de alto custo e que requerem uso de biotecnologia para sua produção, ao contrário dos sintéticos, que são produzidos por síntese química.

Além das diferenças quanto à origem (biológica ou sintética), os medicamentos biológicos diferem em aspectos, tais como, tamanho e estrutura das moléculas, estabilidade, caracterização, manufatura e imunogenicidade (INTERFARMA, 2012). A produção, por exemplo, envolve processos complexos como fermentação e purificação. No geral, os produtos biológicos são desenvolvidos para tratar doenças com poucas opções de tratamento ou que necessitem de alternativa terapêutica com resposta mais direta e com redução dos efeitos colaterais.

O Quadro 13 apresenta as principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos.

	<b>SINTÉTICOS</b>	<b>BIOLÓGICOS</b>
<b>Moléculas</b>	Pequenas	Grandes
<b>Estrutura</b>	Simples	Complexas
<b>Estabilidade</b>	Estáveis	Instáveis
<b>Caracterização</b>	Simples e completa	Difícil e Incompleta
<b>Manufatura</b>	- Previsível pelo processo químico - Cópias idênticas podem ser feitas	- Variável, produzido por sistemas vivos - Impossibilidade de realizar cópias idênticas
<b>Patentes</b>	Geralmente única	Múltiplas
<b>Imunogenicidade<sup>70</sup></b>	Ocasional	Frequente

Quadro 13: Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos.  
Fonte: INTERFARMA, 2012

No Quadro 14 encontram-se listados e definidos os produtos considerados biológicos, conforme RDC 55/2010. Adicionalmente, cabe esclarecer que a referida resolução não se aplica aos antibióticos e estrógenos conjugados semissintéticos (anovulatórios), soros hiperimunes, probióticos e alérgenos, sendo estes regulamentados em norma própria (ANVISA, 2010).

<b>CATEGORIA</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>
<b>VACINAS</b>	São medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s);
<b>SOROS HIPERIMUNES</b>	São imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, microrganismos ou vírus;
<b>HEMODERIVADOS</b>	São produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;
<b>BIOMEDICAMENTOS</b>	São medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos;
<b>ANTICORPOS MONOCLONAIS</b>	São imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas;
<b>MEDICAMENTOS CONTENDO MICROORGANISMOS VIVOS, ATENUADOS OU MORTOS</b>	Não se aplica

Quadro 14: Lista de produtos considerados biológicos  
Fonte: Elaborado pela autora a partir da RDC 55/2010.

<sup>70</sup> Capacidade de uma substância ou microorganismo de induzir uma resposta imune.



A RDC 55 classifica os produtos biológicos em produto biológico novo e produto biológico. De acordo com a referida norma, medicamento biológico novo é aquele que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no Brasil, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso). Contudo, medicamento biológico é definido como aquele que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso).

Essas diferentes nomenclaturas adotadas pela ANVISA para produto biológico têm gerado algumas críticas do setor regulado, pelo fato de que, a expressão “produto biológico” pode significar os produtos biológicos (não novos) conhecidos como biossimilares ou seja àqueles registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ou o medicamento biológico aprovado por uma via sem o exercício da comparabilidade, conhecida como “via individual”, mediante a apresentação de um dossiê reduzido.

Segundo a nota de esclarecimento nº 003/2018 da GPBIO, de outubro de 2018, o objetivo principal da comparabilidade é demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os produtos. Assim, o produto biossimilar não precisa estabelecer a eficácia e segurança da molécula, uma vez que estas já foram estabelecidas pelo produto biológico comparador (ANVISA, 2017e).

A biossimilaridade é uma propriedade de um produto em relação a outro produto considerado como referência, atestada pelo chamado exercício da comparabilidade. A denominação biossimilar é corrente na literatura científica, adotada pela Europa e mais recentemente nos Estados Unidos e de certa forma também pela OMS que utiliza o termo produtos bioterapêuticos similares (INTERFARMA, 2012). Segundo a RDC 55/2010, estes produtos produzidos em semelhança aos produtos inovadores, recebem a denominação simples de produtos biológicos

No entanto, ao contrário do que ocorre com os medicamentos sintéticos, onde o medicamento de referência eleito pela ANVISA pode ser substituído pelo

medicamento genérico, o biossimilar pode não ser intercambiável com o medicamento comparador. Isso ocorre devido à complexidade e à variabilidade biológica quando comparado aos medicamentos sintéticos. Enquanto os sintéticos são produzidos por meio de reações químicas bem definidas que são facilmente replicáveis e permite cópias idênticas, os biológicos são produzidos em sistemas vivos, sendo, portanto, moléculas complexas obtidas a partir de insumos variáveis (células, fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos) e, portanto, não podem ser replicados de forma idêntica.

Porém, é importante enfatizar que vários aspectos precisam ser devidamente avaliados quando o assunto é custo e ampliação do acesso dos medicamentos à população. É indiscutível que os medicamentos biológicos passaram a revolucionar o tratamento de doenças como, esclerose múltipla, câncer, artrite reumatoide, entre outras, no entanto, o custo de sua aquisição é altíssimo. Portanto, quando se fala em doenças raras, sugere-se considerar a intercambialidade de produtos biológicos como uma possibilidade a ser avaliada pelos profissionais de saúde, tanto para fins de prescrição e uso adequado do produto, quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado.

É importante destacar, que segundo a nota de esclarecimento nº 003/2017, a GPBIO não classifica os produtos biossimilares como intercambiáveis ou não, pelo fato da demonstração de intercambialidade<sup>71</sup> não ser um requerimento regulatório para aprovação de um biossimilar. Na FDA, por exemplo, apesar da demonstração da intercambialidade também não ser um requisito para o registro de produtos biossimilares, a empresa requerente pode decidir ou não se conduzirá tais estudos para esta finalidade. No entanto, conforme a proposta de Guia da FDA sobre intercambialidade, para que um medicamento possa ser considerado intercambiável ao produto comparador (produto biológico registrado com a apresentação de um dossiê completo), a empresa deve seguir as recomendações técnicas, tais como, desenho do estudo, tamanho da população e considerações para monitoramento pós-mercado.

---

<sup>71</sup> Prática médica de troca de um medicamento por outro que se espera obter o mesmo efeito clínico em um determinado contexto clínico e em qualquer paciente, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor.

Assim, os produtos biológicos (não novos) podem ser registrados por duas vias: via de desenvolvimento individual ou via de desenvolvimento por comparabilidade. A via de desenvolvimento por comparabilidade é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para a obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. Por outro lado, a via de desenvolvimento individual é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual é necessária a apresentação de dados totais sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade e dados não-clínicos e clínicos para demonstração da qualidade, eficácia e segurança do produto, de acordo com o estabelecido na RDC 55/2010 (ANVISA, 2010). A Figura 25 ilustra as vias regulatórias segundo a RDC 55/2010 e as principais diferenças entre elas enquanto o Quadro 15 apresenta os requerimentos regulatórios para registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos.

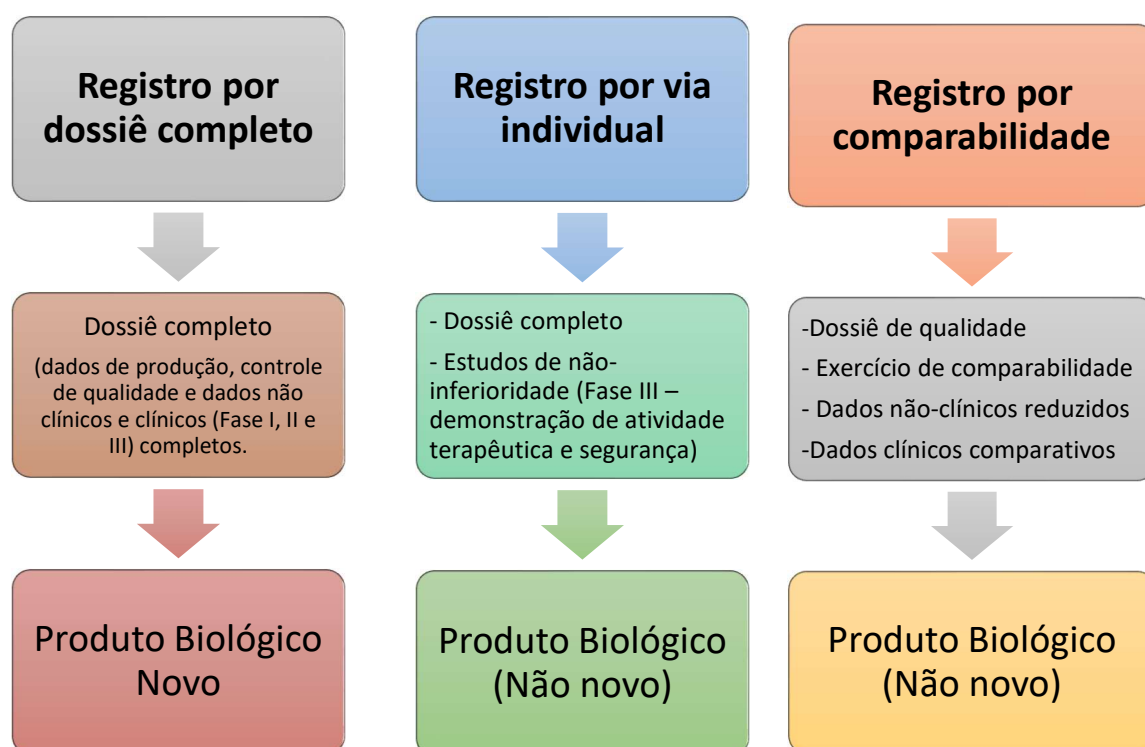


Figura 25: Vias regulatórias para o registro de produtos biológicos  
 Fonte: Adaptado de Interfarma, 2012

Requerimentos	Produto biológico novo	Produto biológico (não novo)	
		Comparabilidade	Individual
<b>Fabricação e qualidade</b>	Necessários	Comparativos	Necessários
<b>Estudos pré-clínicos</b>	Necessários	Comparativos	Podem ser reduzidos
<b>Estudos clínicos Fase I e II</b>	Necessários	Comparativos	Quando necessários, não serão obrigatoriamente comparativos
<b>Estudos clínicos Fase III</b>	Necessários	Comparativos	Comparativos* (não inferioridade, equivalência clínica ou superioridade)
<b>Relatório de estudo de imunogenicidade</b>	Necessários	Comparativos	Necessários
<b>Plano de farmacovigilância</b>	Necessários	Necessários	Necessários
<b>Extrapolação de indicações</b>	Não aplicável	Possível	Não é possível
<b>*Exceção: hemoderivados, vacinas e produtos biológicos com indicação oncológica</b>			

Quadro 15: Requerimentos regulatórios para registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos

Fonte: Adaptado de Interfarma, 2012

Da mesma forma que os medicamentos sintéticos, a elaboração de um dossiê de registro de medicamento biológico novo deve instruída com base em normas adicionais que complementam o registro do medicamento, tais como, as resoluções que tratam da condução dos estudos de estabilidade, validação de metodologia analítica, entre outros, conforme destacadas na Figura 26.

Em concordância com o demonstrado no Quadro 16, a RDC 55/2010 é dividida em 8 capítulos. O capítulo I (Das disposições iniciais) subdividido em 3 seções; capítulo II (Das disposições gerais), capítulo III (Do registro de produtos biológicos novos e de produtos biológicos) subdividido em 6 seções; capítulo IV (Do registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento individual), capítulo V (Do registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade) subdividido em 2 seções; capítulo VI (Das disposições finais e transitórias).

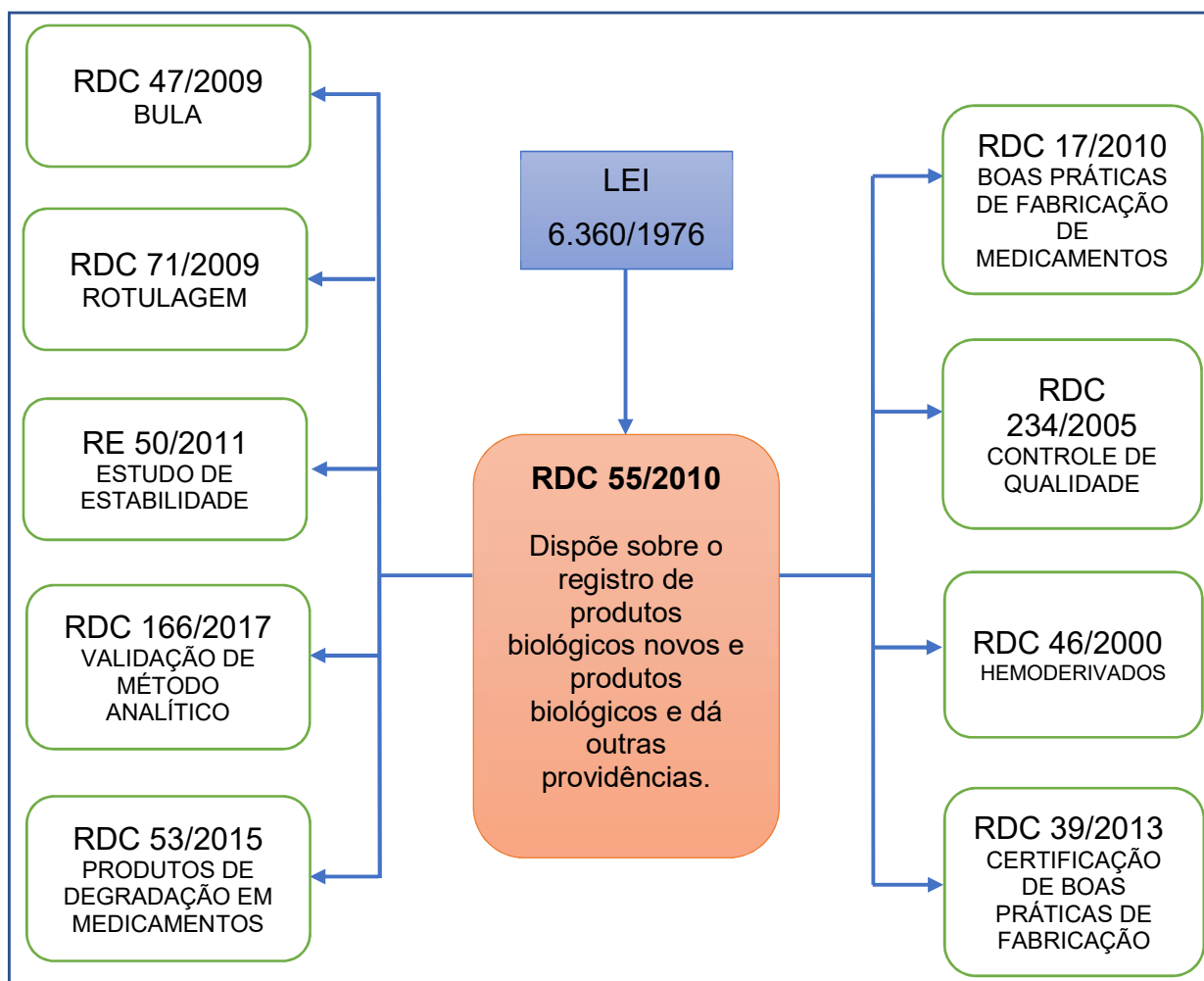


Figura 26: Arcabouço normativo para o registro de medicamento biológico novo  
 Fonte: elaboração própria

<b>CAPÍTULO I – DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS</b>
Seção I – Objetivo
Seção II – Definições
Seção III – Abrangência
<b>CAPÍTULO II – DAS DISPOSIÇÕES GERAIS</b>
<b>CAPÍTULO III – DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E DE PRODUTOS BIOLÓGICOS</b>
Seção I – Documentação para o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos
Seção II – Relatório Técnico do Produto Biológico Novo e Produto Biológico
Seção III – Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados

Quadro 16: Estrutura da RDC 55/2010  
 Fonte: Elaboração própria

Seção IV – Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Vacinas
Seção V – Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Produtos Biotecnológicos
Seção VI – Relatório de Experimentação Terapêutica
<b>CAPÍTULO IV – DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO INDIVIDUAL</b>
<b>CAPÍTULO V – DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR COMPARABILIDADE</b>
Seção I – Documentação para o Registro de Produtos Biológicos
Seção II – Informação Não-clínica e Clínica
<b>CAPÍTULO VI – DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS</b>

Quadro 16 – continuação: Estrutura da RDC 55/2010  
Fonte: Elaboração própria

A RDC 55/2010 estabelece em seu Art. 12 que todos os documentos encaminhados à ANVISA, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa. No entanto, essa exigência está em conflito com a RDC nº 50, de 06 de novembro de 2013, que alterou o Art. 4º da RDC nº 25, de 16 de junho de 2011. Assim, desde o final de 2013 está autorizado por meio da RDC 50 a apresentação de documentos nos idiomas inglês e espanhol. Contudo, caso necessário, a ANVISA poderá solicitar a tradução dos mesmos. Com relação aos documentos oficiais em língua estrangeira, expedidos pelas autoridades sanitárias, tais como certificados de boas práticas de fabricação ou certificado de registro do produto, o dossiê de registro deve ser acompanhado da tradução juramentada desses documentos.

O Quadro 17, apresentado a seguir, contém um resumo do relatório técnico que deve ser apresentado pela empresa no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo e produto biológico.

I - Nome e endereço do fabricante e do local de armazenamento do banco de células;
II - Nome e endereço de todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante
III - nome e endereço do emissor do certificado de liberação dos lotes do produto terminado;

Quadro 17: Documentação técnica de qualidade requerida pela RDC 55/2010  
Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 55/2010

<p><b>IV - Dados gerais sobre o produto:</b></p> <p>a) forma farmacêutica e apresentação;</p> <p>b) composição completa da formulação, com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB, se houver, ou Denominação Comum Internacional - DCI ou, na sua ausência, a denominação Chemical Abstracts Service - CAS; indicando as unidades de medidas utilizadas;</p> <p>c) funções que cada substância desempenha na fórmula;</p> <p>d) via(s) de administração;</p> <p>e) instruções de uso, quando for o caso;</p> <p>f) indicações, finalidade ou uso a que se destina;</p> <p>g) contraindicações;</p> <p>h) efeitos colaterais;</p> <p>i) reações adversas;</p> <p>j) restrições ou cuidados que devem ser considerados;</p> <p>k) precauções e advertências;</p> <p>l) interações medicamentosas e alimentares;</p> <p>m) alteração nos testes laboratoriais;</p> <p>n) sinais, sintomas e condutas, em caso de superdoses;</p> <p>o) prazo de validade;</p> <p>p) cuidados de conservação;</p> <p>q) temperatura de conservação;</p> <p>r) temperatura de transporte;</p> <p>s) especificações do material da embalagem primária e secundária; e</p> <p>t) códigos ou convenções utilizadas pela empresa para identificação dos lotes de princípio ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado;</p>
<p><b>V - Histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos);</b></p>
<p><b>VI - Informações sobre as etapas de fabricação:</b></p> <p>a) protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;</p> <p>b) lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação;</p> <p>c) descrição detalhada de todas as etapas de fabricação do produto biológico, do diluente e do adjuvante;</p> <p>d) identificação e justificativa para a seleção das etapas críticas do processo de fabricação;</p> <p>e) descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações;</p> <p>f) escala de produção em todas as etapas de fabricação, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido para comercialização;</p> <p>g) descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto biológico terminado;</p> <p>h) relatório da validação dos procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;</p> <p>i) relatório de validação das etapas críticas do processo de fabricação; e</p> <p>j) validação e justificativa para os reprocessos;</p>
<p><b>VII - informações sobre o controle de qualidade:</b></p> <p>a) descrição de todos os testes de controle de qualidade realizados, desde o princípio ativo até o produto terminado;</p> <p>b) descrição dos padrões de referência utilizados;</p> <p>c) validação de metodologias analíticas de acordo com a legislação sanitária vigente; e</p> <p>d) referência e justificativa para cada especificação determinada nos testes de controle de qualidade;</p>
<p><b>VIII - descrição dos cuidados de armazenamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;</b></p>

Quadro 17 - continuação: Documentação técnica de qualidade requerida pela RDC 55/2010

Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 55/2010

<b>IX</b> - Descrição dos recipientes e formas de acondicionamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante e condições a serem mantidas para garantir a qualidade dos produtos;
<b>X - Validação da cadeia de transporte:</b>
a) qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte e validação dos procedimentos de transporte do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;
b) qualificação de operação e desempenho das caixas a serem utilizadas para o transporte do produto biológico terminado em território nacional;
<b>XI</b> - descrição das soluções, componentes e meios de cultura usados na fabricação do produto biológico;
<b>XII - informações sobre os excipientes:</b>
a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
b) especificações dos excipientes;
c) descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com o princípio ativo;
d) estudo demonstrando a eficácia do conservante utilizado, para aqueles produtos que contenham algum conservante em sua formulação final;
<b>XIII</b> - protocolo e relatório dos estudos de estabilidade de acordo com a legislação sanitária vigente;
<b>XIV - contaminantes e impurezas:</b>
a) caracterização dos contaminantes e impurezas;
b) descrição dos processos envolvidos para diminuição/remoção das impurezas originadas pela decomposição do produto ou pelo processo de fabricação;
c) justificativas para as especificações de impurezas no produto acabado; e
d) avaliação da segurança para agentes adventícios dos materiais de partida de origem biológica;
<b>XV</b> - Descrição e especificações das embalagens primária e secundária.

Quadro 17 - continuação: Documentação técnica de qualidade requerida pela RDC 55/2010

Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 55/2010

A GPBIO (Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos) é a área da ANVISA responsável por analisar o dossiê de registro de produto biológico. Recentemente, novo procedimento de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos foi estabelecido pela Orientação de Serviço (OS) nº 45, de 16 de fevereiro de 2018, com o intuito de melhorar os tempos de análise de petições relacionadas a produtos biológicos, visando o cumprimento dos prazos estipulados pela Lei nº 13.411/16<sup>72</sup>. Desta forma, foram estabelecidos dois procedimentos de análise que devem ser seguidos pela GPBIO: procedimento pormenorizado e procedimento otimizado. Segundo o Art. 6º da referida OS, a adoção do procedimento de análise pormenorizado está relacionada à análise completa de todo o dossiê de registro de produtos biológicos. Assim, foi estabelecido que o procedimento de análise

<sup>72</sup> Altera a Lei nº 6.360, de 23/09/76, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e a Lei nº 9.782, de 26/01/99, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro.



pormenorizado será sempre adotado para produtos biológicos petitionados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (biossimilares) pelo fato de serem produtos relativamente novos no Brasil (ANVISA, 2018h). Em contrapartida, para adoção do procedimento otimizado das petições de registro, duas condições deverão ser verificadas. A primeira condição visa a verificação da apresentação de todos os documentos requeridos pela RDC 55/2010, enquanto a segunda condição está associada à análise técnica dos documentos estabelecidos na OS e que devem fazer parte do dossiê de registro. São eles:

I - O produto deve ser registrado pela Agência reguladora norte-americana (Food and Drug Administration - FDA) e os relatórios de análise detalhados devem estar disponíveis; e

II - O produto deve ser registrado pela Agência reguladora da Europa (European Medicines Agency - EMA), por meio do procedimento centralizado, e os relatórios de análise detalhados devem estar disponíveis; e

III - O petitionamento deve ter sido realizado sob os seguintes códigos de assunto:

1. 1529 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto;
2. 10568 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento Individual (Parceria de Desenvolvimento Produtivo);
3. 1528 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo;
4. 10567 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo (Parceria de Desenvolvimento Produtivo);
5. 10566 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo); e
6. 10370 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual.

Desta forma, para que seja adotado o procedimento otimizado, as empresas devem aditar ao processo os seguintes documentos preconizados na Orientação de Serviço 45, antes do início da análise técnica:

- I. carta de aprovação e/ou relatório de análise elaborados pela FDA e/ou EMA;
- II. texto de bula: mesma indicação, posologia e mesmo nível de informações, como reações adversas e precauções em relação àquelas aprovadas pela FDA ou EMA. Havendo divergência das bulas aprovadas pela FDA e/ou EMA, deve-

se avaliar e estabelecer o texto mais adequado à população brasileira, com base nos dados clínicos apresentados.

III. estudos de estabilidade, conforme RDC nº 50/2011;

IV. validação da cadeia de transporte;

V. estudos de comparabilidade analítica. Havendo diferenças de especificações de liberação de lote e de prazo de validade entre o produto biológico registrado no Brasil e pela autoridade avaliadora (FDA ou EMA), estas devem ser justificadas pela empresa e avaliadas pelo Especialista designado.

VI. sumários de qualidade, segurança e eficácia. Os sumários devem estar traduzidos e de acordo com os documentos constantes no Módulo 2 do CTD (Common Technical Document).

Segundo a nota de esclarecimento 2/2018, que elucida o conteúdo da OS 45/2018, a escolha das autoridades regulatórias FDA e EMA pela ANVISA, se justifica pelo fato de que ambas são membros do ICH; são autoridades regulatórias consideradas rígidas (Stringent Regulatory Authority – SRA) pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo fato dos critérios adotadas pela ANVISA para registro de produto biológicos serem similares aos adotados pela FDA e EMA.

Adicionalmente, cabe destacar que a OS 45/2018 foi publicada em 16 de fevereiro de 2018 e segundo seu Art. 15, a OS deve ser revisada em 365 dias, ou seja, até 16 de fevereiro de 2019. Portanto, é provável que estes procedimentos estabelecidos na OS 45/2018 sejam instintos, caso a ANVISA reduza o passivo de petições de registro que constam na lista de petições aguardando análise. Em consulta realizada em 12 de janeiro de 2019, constavam na fila apenas sete petições de registro, sendo uma petição submetida pela via de desenvolvimento por comparabilidade, três submetidas pela via de desenvolvimento individual e três petições de registro de produto biológico novo.

## 6.2 PROCEDIMENTO DE DESIGNAÇÃO DE MEDICAMENTO ÓRFÃO

A obtenção da designação de um medicamento como órfão proporciona às empresas solicitantes direitos a alguns benefícios que inclui desde exclusividade de mercado, até isenção de taxas e créditos fiscais, contribuindo de forma significativa para o aumento das atividades de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças raras. Na Europa,

outro benefício oferecido às empresas é o aconselhamento científico gratuito por parte da EMA e a possibilidade de acesso direto destes medicamentos ao procedimento centralizado.

Tanto na EMA quanto na FDA, o protocolo de solicitação de designação órfã pode ocorrer em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento, desde que a submissão ocorra antes do protocolo do pedido de registro. Vale ressaltar que a designação como medicamento órfão não indica a autorização e aprovação para uso do medicamento na indicação pleiteada. Primeiro, há de satisfazer os critérios de eficácia, segurança e qualidade, para que então, seja atribuída a concessão do registro e autorização de comercialização do medicamento. Outro ponto importante, é que o pedido de registro pode ser submetido antes da aprovação da designação do medicamento como órfão, contudo, a redução do valor da taxa para submissão do registro só será considerada, se a designação tiver sido aprovada no momento do protocolo do pedido de registro. Sem essa aprovação, a empresa não recebe os benefícios previstos na designação.

Após a criação do OOPD, em 4 de janeiro de 1983, a FDA aprovou uma legislação de incentivo para medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, o Orphan Drug Act (ODA -Lei de Medicamentos Órfãos - FDA, 2018) e tornou-se o primeiro país no mundo a proporcionar incentivos para que as indústrias farmacêuticas desenvolvam e comercializem medicamentos para o tratamento das doenças raras. Inicialmente foi usado o critério econômico para a designação de produto órfão e, em 1984, acrescentou-se o critério epidemiológico.

Destaca-se que além dos medicamentos e produtos biológicos, os produtos para saúde e alimentos com alegação terapêutica para uma doença/condição rara, são também passíveis de receberem os benefícios proporcionados pela OOPD.

A empresa requerente do pedido de designação precisa demonstrar que um determinado medicamento é considerado promissor para tratar uma doença que afeta menos de 200.000 indivíduos no Estados Unidos. Caso a FDA concorde e conceda a designação formal, a empresa ganhará direito a incentivos financeiros, incluindo crédito fiscal federal igual a 50 % das despesas com a investigação clínica, isenção da taxa cobrada nas solicitações de registro e um período de sete anos de exclusividade de comercialização para o primeiro medicamento designado órfão para uma indicação específica.

Nos Estados Unidos, a empresa que deseja submeter um pedido de designação de medicamento órfão, deve apresentar as informações contidas no Título 21 do Código de Regulação Federal (CRF73) parte 316.20 e 316.21. De acordo com o referido regulamento, as empresas podem submeter o pedido de designação órfã tanto para um medicamento novo, quanto para uma nova indicação terapêutica de um medicamento já comercializado. Além disso, uma empresa pode solicitar a designação de medicamento órfão para um medicamento aprovado para a mesma doença ou condição rara, desde que apresente dados que demonstrem que o seu medicamento é clinicamente superior ao medicamento aprovado. Assim, a designação órfã para um medicamento indicado para a mesma doença ou condição rara, pode ser concedida para mais de uma empresa, desde que, cada uma individualmente, submeta a documentação necessária prevista no regulamento CRF 316.

O número de solicitações de designação órfã na FDA, aumentou consideravelmente nos últimos cinco anos. Em 2016, por exemplo, o OODP recebeu 568 pedidos de designação órfã, mais que o dobro de solicitações recebidas em 2012. Segundo a FDA, o aumento nas solicitações de designação, reflete, entre outros fatores, avanços na ciência que possibilitam aos pesquisadores ter como alvo novas terapias para doenças raras, bem como maior compreensão da base genética das doenças. Esses avanços científicos criam para a FDA oportunidades, mas também novos desafios. Desta forma, para garantir que a avaliação de novos pedidos de designação ocorresse dentro do prazo legal de 90 dias, a FDA iniciou em 29 de junho de 2017 uma ampla modernização do seu programa de designação de medicamentos órfãos, com o objetivo de reduzir o tempo de análise do passivo de petições, de 120 dias para 90 dias, e assim, garantir que novas solicitações sejam avaliadas dentro do prazo legal. O prazo final para a execução do plano de modernização findou em 21 de setembro de 2017.

As empresas que desejarem submeter o pedido de designação de medicamento órfão na FDA, devem apresentar os seguintes documentos:

- a) Declaração da empresa atestando que a designação de medicamento órfão é para uma doença ou condição rara;

---

<sup>73</sup> Code of Federal Regulations

- b) Nome e endereço da empresa solicitante; nome da pessoa principal para contato, incluindo cargo, endereço, telefone, e-mail; nome comercial do medicamento e nome do princípio ativo ou se nenhum destes estiver disponível, nome químico; nome e endereço da empresa fabricante;
- c) Descrição da doença para qual o medicamento está sendo ou será investigado, bem como, uso proposto do medicamento e as razões pelas quais o mesmo é necessário;
- d) Descrição do medicamento contendo a composição química da molécula; propriedades físico-químicas; racional científico que forneça dados clinicamente plausíveis para o uso do medicamento em uma condição ou doença rara, incluindo dados relevantes de estudos laboratoriais *in vitro*; estudos pré-clínicos de eficácia; dados da experiência clínica com o medicamento na doença rara, sejam eles, positivos, negativos ou inconclusivos; cópias de artigos pertinentes não publicados e publicados;
- e) Nos casos de solicitação de designação órfã para medicamentos que já estejam aprovados para a mesma doença ou condição rara, a empresa solicitante deve apresentar uma explicação do motivo pelo qual o medicamento proposto pode ser clinicamente superior ao primeiro medicamento;
- f) Quando a empresa requerente solicitar a designação de medicamento órfão, para apenas um subconjunto de pacientes com uma doença ou condição particular que afete 200.000 ou mais indivíduos, a empresa deve demonstrar que devido a uma ou mais propriedades do medicamento, o restante dos pacientes acometidos pela doença não seriam candidatos apropriados para o uso do medicamento.
- g) Resumo da situação regulatória e histórico do medicamento no Estados Unidos e em outros países, como por exemplo, solicitação de investigação de novo medicamento (IND) e registro (NDA – Registro de medicamento novo ou BLA – Registro de produto biológico); descrição das indicações de uso aprovadas para o medicamento em outros países; medidas regulatórias adotadas por qualquer outra agência reguladora.
- h) Documentação acompanhada de referências que demonstrem que a doença para qual o medicamento se destina afeta menos de 200.000 indivíduos nos Estados Unidos;

Além dos Estados Unidos, outros países também adotaram algum tipo de legislação para munir a indústria farmacêutica com incentivos capazes de promover a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos, como, por exemplo, Japão e Austrália (RINALDI, 2005). Na Europa este procedimento foi estabelecido em 1999 pelo Regulamento Europeu relativo aos Medicamentos Órfãos – Regulamento (CE) nº 141/2000, adotado pelo Parlamento Europeu em 16 de dezembro de 1999 e publicado em janeiro de 2000. O Regulamento (CE) 141/2000 só entrou em vigor em 27 de abril de 2000, após a publicação do regulamento (CE) 847/2000 que permitia a sua implementação. De fato o Regulamento (CE) 847/2000 de 27 de Abril de 2000 é que estabelece os critérios para a submissão de designação de medicamento órfão e definições dos conceitos de “medicamento similar” e de “superioridade clínica”, os quais eram necessários para que pudesse entrar em vigor a legislação publicada em Janeiro de 2000 (SEPODES; MOTA-FILIFE, 2013).

O Regulamento (CE) 141/2000 definiu medicamentos órfãos como àqueles que se destinam a enfermidades que ponham a vida em risco ou são cronicamente debilitantes; que não afetam mais de 5/10.000 pessoas e para os quais é pouco provável que sem incentivos a comercialização desse medicamento possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário, ou não existe qualquer método satisfatório de tratamento ou, caso exista, que o medicamento em questão ofereça um ‘benefício significativo’ àqueles que sofram dessa enfermidade.

Este Regulamento atribuiu novas responsabilidades à EMA e, entre outros aspectos, estabeleceu um novo comitê científico para avaliação de pedidos de designação de um medicamento órfão, o Comitê dos Medicamentos Órfãos (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP). Os pedidos de designação de medicamentos órfãos são apresentados à EMA, avaliados pelo COMP e se aprovado, são publicados no Registro Comunitário de Medicamentos Órfãos. Após o deferimento do pedido de designação de medicamento órfão, a empresa solicitante deve apresentar anualmente à Agência um relatório atualizado sobre o desenvolvimento do medicamento órfão designado contendo o andamento dos ensaios clínicos e informações sobre eventuais alterações que possam acometer a designação do medicamento órfão. Ressalta-se que caso seja comprovado que o medicamento não atende aos critérios de designação que sustentou a decisão original, o regulamento

141/2000 prevê a exclusão do mesmo do Registro Comunitário de Medicamentos Órfãos.

Entre os incentivos previstos pela Lei de Medicamentos Órfãos (1983) e pelo Regulamento (CE) nº 141/2000, a exclusividade de mercado é considerada pela Indústria como o mais interessante. No entanto, alguns autores argumentam que as legislações de incentivo à produção de medicamentos órfãos estão sendo manipuladas pelos fabricantes de medicamentos, com o intuito de maximizar os lucros e proteger nichos de mercados de medicamentos que já estão sendo usados por milhões de pacientes. É o que declara os autores Tribble e Lupkin (2017) no artigo intitulado “*The orphan drug machine. Drugmakers manipulate orphan drugs rules to create prized monopolies*”, disponibilizado no sítio eletrônico da Fundação Família Kaiser. Segundo os autores, as empresas não estão infringindo a Lei, mas estão usando as mesmas para obter vantagens comerciais, tais como, preços exorbitantes e registro de moléculas que recebem o status de órfão sem serem inéditas no país, formando assim um grande monopólio.

Vários medicamentos foram aprovados pela FDA e EMA para mais de uma doença rara e em alguns casos, múltiplas doenças raras, sendo que para cada aprovação de nova indicação na Europa, por exemplo, a empresa recebe mais 1 ano de exclusividade de mercado, desde que a nova indicação represente um significativo benefício clínico quando comparada com as terapias existentes. Além disso, a nova indicação deve ser aprovada durante os primeiros oito anos do registro do medicamento. Pode-se mencionar, por exemplo, o Botox, medicamento utilizado na maioria dos consultórios de dermatologistas com indicação para tratar espasmos musculares, rugas crônicas e agora possui três aprovações para medicamento órfão. Outro exemplo é o medicamento Humira (adalimumab) que foi aprovado pela FDA no final de 2002 para tratar milhões de pessoas que sofrem de artrite reumatoide. Três anos depois, a empresa detentora do registro (Abbvie) requisitou à FDA a designação como medicamento órfão para tratar a artrite reumatoide juvenil. A indicação para uso pediátrico foi aprovada em 2008 e posteriormente, o Humira foi aprovado para tratar mais cinco tipos de doenças raras, incluindo doença de Crohn, Uveíte e hidradenite supurativa. Atualmente, temos centenas de novos medicamentos, juntamente com preços descontrolados e manipulação de mercado, à medida que as empresas farmacêuticas transformam uma lei com boas intenções em um mecanismo de lucro.

No Brasil, não há regulamentação para incentivo ao desenvolvimento e comercialização de medicamentos órfãos. Somente em dezembro de 2017 é que foi aprovada a RDC 205/2017 a qual está relacionada à procedimento especial de anuência, mas que não fornece nenhum tipo de incentivo às empresas. A Figura 27 apresenta as principais regulamentações relativas à medicamentos órfãos no Brasil, Estados Unidos e Europa.

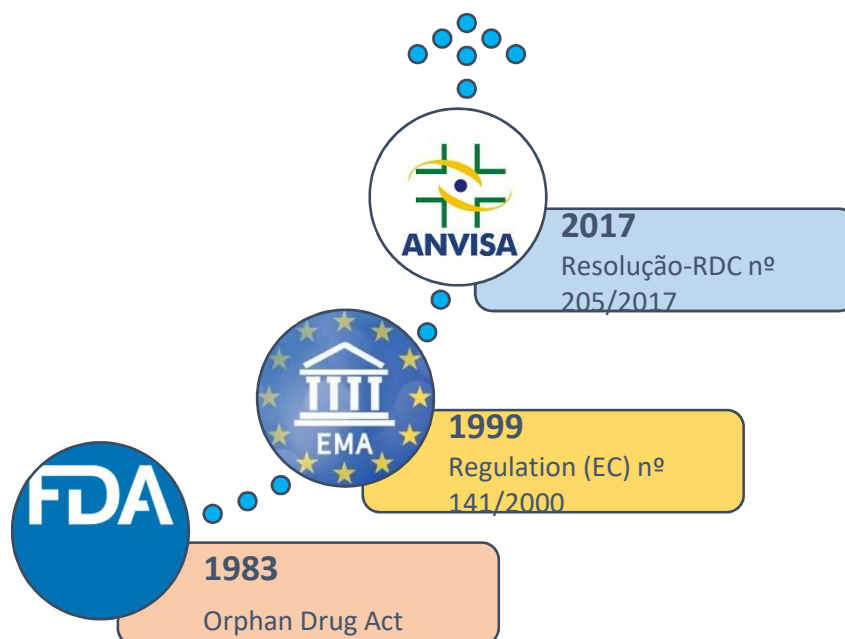


Figura 27. Principais regulamentações relativas à medicamentos órfãos  
Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, a FDA e EMA trabalham em parceria e desde novembro 2007 viabilizam a submissão única de solicitação de designação de medicamento órfão. Desse modo, as empresas solicitantes podem utilizar um formulário comum para submissão simultânea do pedido de designação de medicamento órfão tanto na Agência Europeia quanto na Americana. Contudo, considerando que os critérios não são harmonizados, os requisitos regionais exigidos por cada uma das Agências, são apresentados em seções específicas do formulário. Após a submissão do pedido de designação, o processo decorre separadamente de acordo com o procedimento estabelecido para cada uma das regiões. O Quadro 18 apresenta os critérios exigidos pela FDA e EMA para a submissão do pedido de designação como medicamento órfão.



<b>Crítérios</b>	<b>Estados Unidos</b>	<b>Europa</b>
<b>Autoridade sanitária</b>	FDA (Food and Drug Administration)	EMA (European Medicines Agency)
<b>Órgão responsável pela avaliação</b>	Office of Orphan Products Development (OOPD)	Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)
<b>Regulamentação</b>	Lei de Medicamentos Órfãos (ODA – Orphan Drug Act) – 1983	Regulação (CE) nº 141/2000
<b>Crítérios de designação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamento destinado ao tratamento de doenças que afetam menos de 200.000 indivíduos nos EUA; ou os custos da pesquisa e do desenvolvimento do medicamento para uma indicação específica dificilmente são recuperados pelas vendas esperadas;</li> <li>- Medicamento não é rentável no período de 7 anos após concessão do registro, independentemente do número de pessoas afetadas pela doença.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamento destinado a tratar doenças associadas à risco vida ou que sejam cronicamente debilitantes e que afetem até 5 pessoas em 10.000 indivíduos;</li> <li>- Ou medicamento destinado a tratar doenças associadas à risco vida e que sejam gravemente debilitantes onde é pouco provável que, sem incentivos, a comercialização desse medicamento na sociedade possa gerar lucros que justifique o investimento.</li> <li>- Quando não houver qualquer método satisfatório ou medicamento que ofereça um benefício significativo àqueles que sofram de uma doença rara.</li> </ul>
<b>Prevalência</b>	< 200.000 indivíduos	< 5 em 10.000 indivíduos
<b>Período de revisão</b>	Normalmente 90 dias	Máximo 90 dias
<b>Incentivos financeiros</b>	<p>Créditos fiscais podem ser aplicados em cerca de 50 % do custo do desenvolvimento clínico conduzido nos EUA.</p> <p>Isenção de pagamento de taxa para protocolo do pedido de registro.</p>	<p>Nenhum crédito fiscal ou subsídios específicos para ensaios clínicos.</p> <p>Redução dos valores das taxas regulatórias aplicadas à solicitação de registro, inspeções sanitárias e aconselhamento científico referente aos protocolos experimentais.</p>
<b>Exclusividade de mercado</b>	<p><b>7 anos</b></p> <p>A primeira empresa a receber a aprovação do registro de medicamento designado como órfão, tem direito a sete anos de exclusividade de mercado</p>	<p><b>10 anos</b></p> <p>(6 anos, se no final do 5º ano for comprovada a rentabilidade do medicamento) +2 anos para medicamentos órfãos de uso pediátrico.</p>

Quadro 18: Resumo dos benefícios oferecidos pela FDA e EMA quando da designação de um medicamento como órfão.

Fonte: Adaptado de Amaral (2016)

<b>Critérios</b>	<b>Estados Unidos</b>	<b>Europa</b>
<b>Assistência técnica-científica</b>	<p>Acesso livre a orientação científica fornecida pela FDA</p> <p>Orientação da FDA com relação aos requerimentos sobre qualidade, desenvolvimento não-clínicos e desenho dos ensaios clínicos para demonstrar a eficácia e segurança do produto.</p>	<p>Acesso livre a orientação científica fornecida pela EMA</p> <p>Orientação da EMA com relação aos requerimentos sobre qualidade, desenvolvimento não-clínicos e desenho dos ensaios clínicos para demonstrar a eficácia e segurança do produto.</p>
<b>Subsídios para programas de pesquisa</b>	<p>O programa de subsídios de medicamentos órfãos na FDA oferece financiamento para estudos clínicos (Segurança e eficácia) que contribuirão para a provação do registro do medicamento.</p> <p>Para os estudos clínicos fase I, o solicitante pode receber até \$ 200,000 por ano, por até três anos. Por outro lado, para os estudos clínicos fase II e III, a requerente pode receber até \$400.000 do custo total por ano, por até quatro anos.</p> <p>O Instituto Nacional de Saúde (NIH) também oferece mecanismos de subsídios para doenças raras.</p>	<p>A Comissão Europeia apoia a pesquisa para doenças raras por meio de programas e convites para a apresentação de propostas na área de doenças raras.</p> <p>Os Estados-Membros oferecem uma variedade de concessões para programas de pesquisa.</p>
<b>Ferramentas regulatórias para acelerar a aprovação de medicamentos</b>	<p>Designação rápida</p> <p>Designação de terapia inovadora</p> <p>Aprovação acelerada</p> <p>Designação de revisão prioritária</p>	<p>Aprovação condicional</p> <p>Aprovação sob circunstâncias excepcionais</p> <p>Aprovação acelerada</p>
<b>Reavaliação de submissões para designação órfã</b>	Não	Sim (a cada 6 anos)

Quadro 18 – Continuação: Resumo dos benefícios oferecidos pela FDA e EMA quando da designação de um medicamento como órfão.

Fonte: Adaptado de Amaral (2016)

Dezoito anos após a vigência do regulamento nº 141/2000, a EMA concedeu aprovação de 1621 designações órfãs, conforme apresentado no Gráfico 7. No entanto, deste total, apenas 139 medicamentos obtiveram aprovação do registro e consequente autorização de comercialização. Desde 1983 a FDA concedeu 4186 designações e 764 medicamentos obtiveram a aprovação do registro (Gráfico 8 e 9). Diante dos dados apresentados por meio dos Gráficos 7 a 9, percebe-se que o número de medicamentos designados é muito superior ao número de medicamentos registrados. Levando-se em consideração estes aspectos, presume-se que a razão

para esta discrepância está relacionada à complexidade no desenvolvimento clínico de medicamentos para doenças raras. Isso se deve ao fato da dificuldade em recrutar um número suficiente de voluntários para condução do estudo clínico, de forma suficientemente robusta e com geração de resultados significativos.

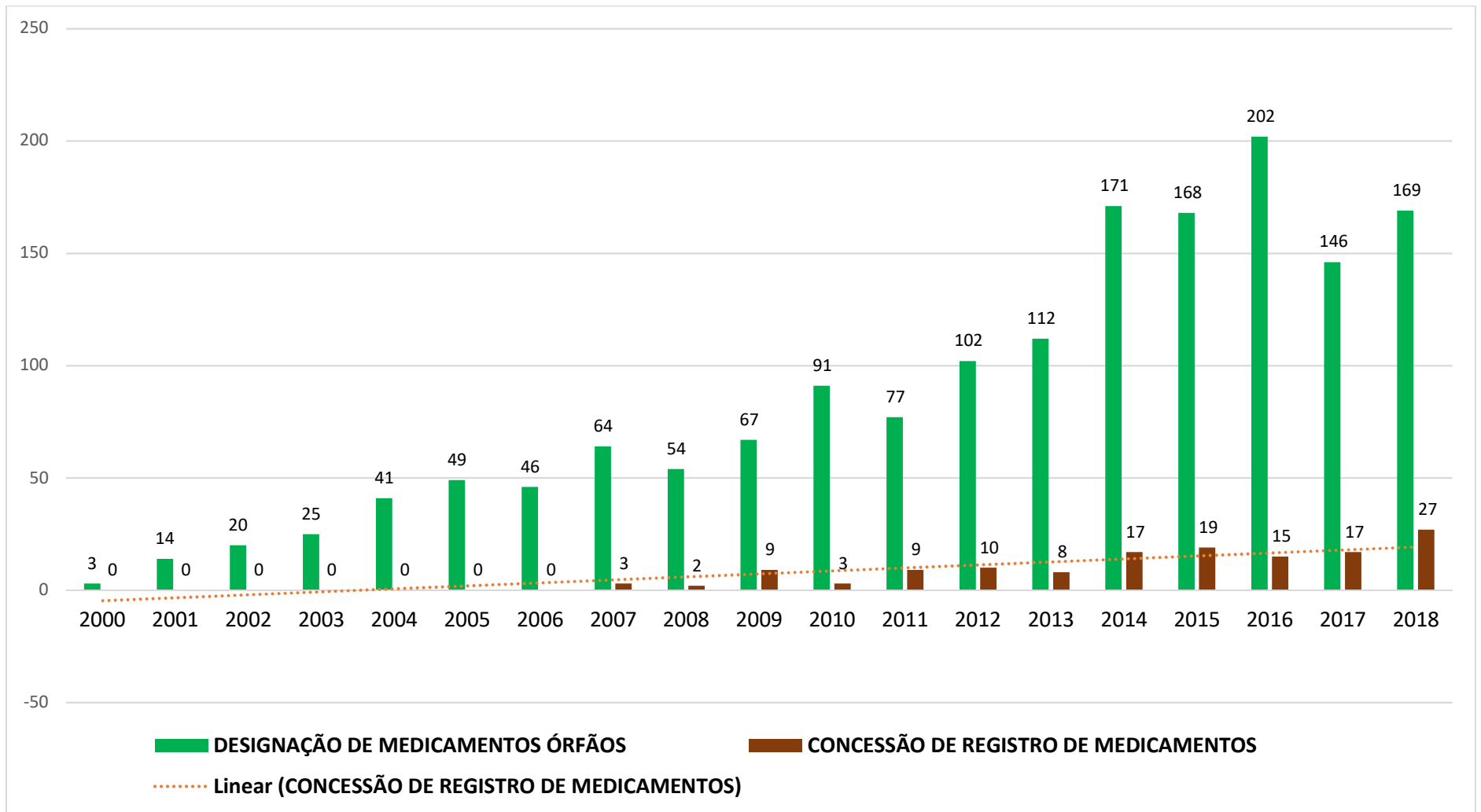


Gráfico 7: Medicamentos órfãos designados no período de 2000 a 2018 – EMA  
 Fonte: elaborado pela autora

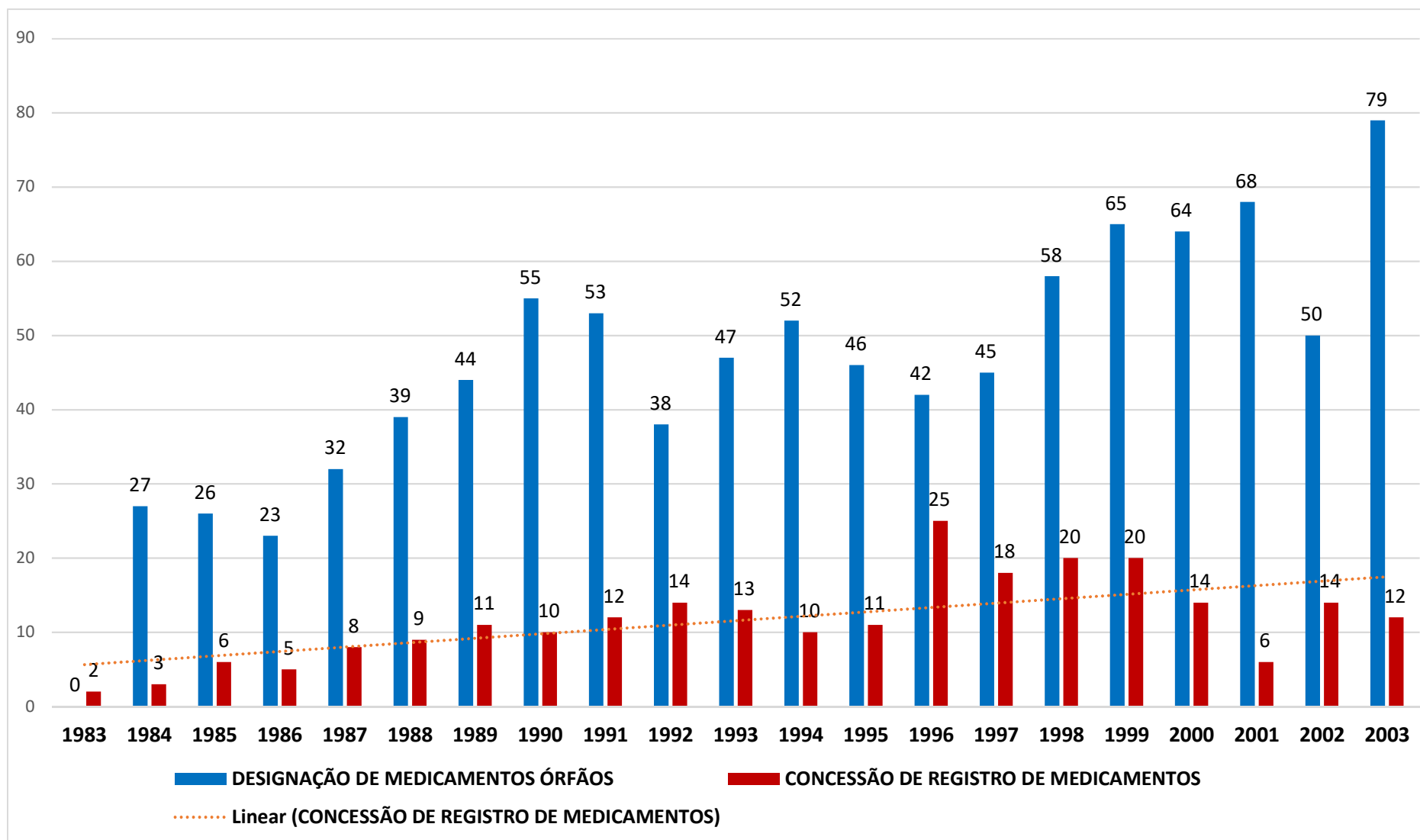


Gráfico 8: Medicamentos órfãos designados no período de 1983 a 2003 - FDA  
 Fonte: elaborado pela autora

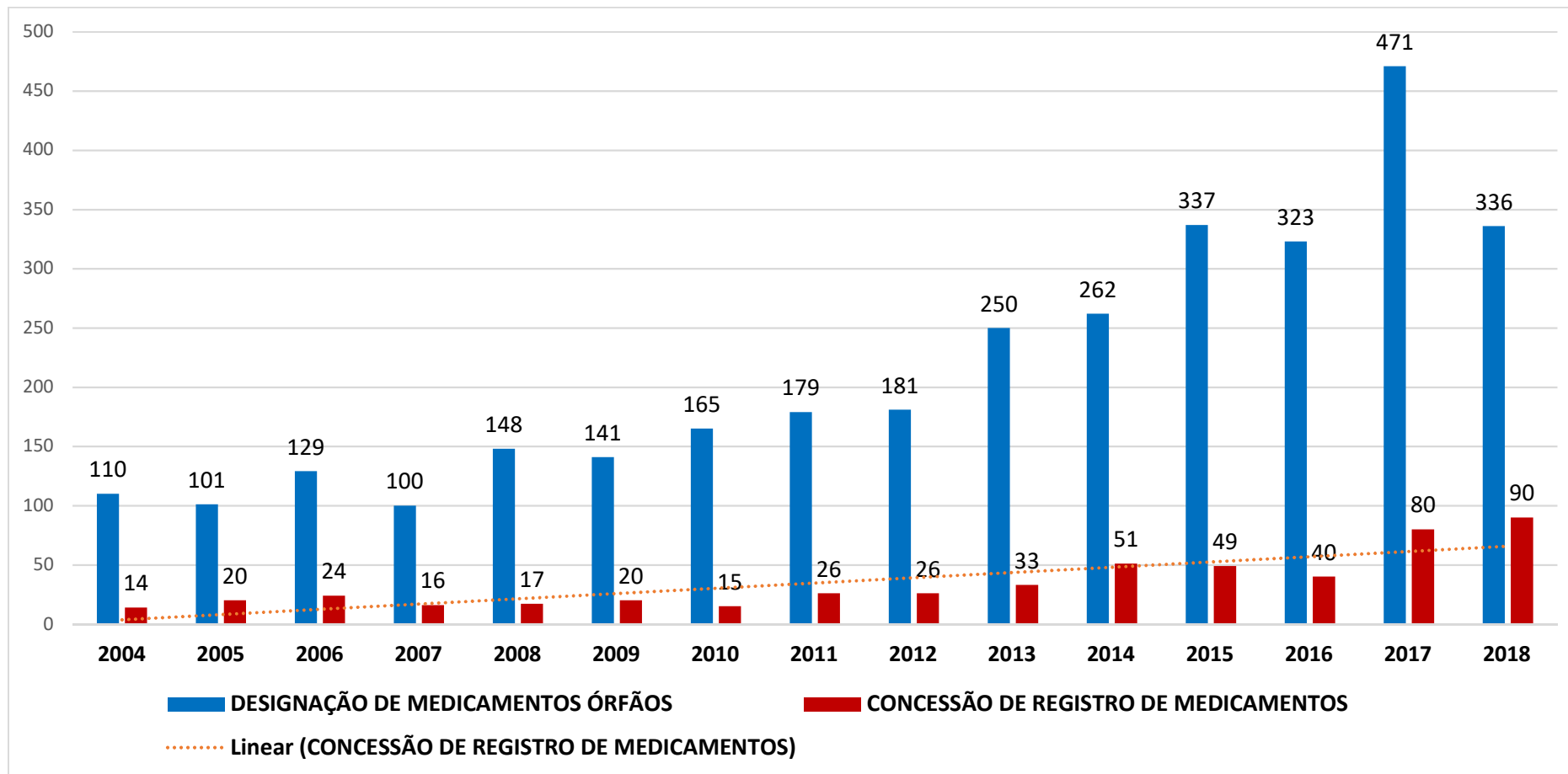


Gráfico 9: Medicamentos órfãos designados no período de 2004 a 2018 - FDA  
 Fonte: elaborado pela autora

### 6.3 PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOS ESTADOS UNIDOS

Segundo Gava, 2005, no início do século XX havia muitos medicamentos adulterados e falsificados, denominados “medicamentos de patente” no mercado americano. No entanto, estes medicamentos não eram de fato patenteados e seus fabricantes usavam fórmulas secretas para garantir seus mercados.

Assim, com a criação da primeira Lei Federal dos Estados Unidos, conhecida como Food and Drug Act, de 1906, foi iniciado o controle sobre os medicamentos adulterados. A lei exigia que os fármacos comercializados entre os Estados obedecessem aos padrões relativos à potência, pureza e qualidade. No entanto, a Lei não exigia que novos medicamentos fossem testados antes de serem comercializados, para comprovar sua segurança.

Contudo, numerosos casos de graves prejuízos à saúde coletiva, com elevados números de mortes ou sequelas relacionadas ao consumo de muitos produtos e serviços, foram sendo identificados como novas fontes de risco à saúde, tornando-se objetos de regulamentação e controle sanitário (Luchese, 2001). Dentre os casos que chamaram a atenção das autoridades reguladoras para a necessidade de se avaliar a segurança e a eficácia dos medicamentos para o consumo humano, destacam-se os episódios como o de 1937, que levou à morte de dezenas de pessoas que utilizaram o Elixir de Sulfanilamida nos EUA, e o nascimento de crianças com focomelia no final da década de 50, pelo uso da Talidomida durante a gravidez, (GAVA, 2005).

Embora a talidomida não tivesse sido comercializada nos Estados Unidos, o “desastre da talidomida”, teve dramático impacto na regulação de medicamentos nesse país. Em 1962, o Congresso Americano aprovou a *Emenda Kefauver-Harris* que reforçou as exigências para aprovação de medicamentos determinando a comprovação da segurança por meio de estudos pré-clínicos. Adicionalmente, a emenda determinava que os medicamentos lançados no mercado, no período de 1938 a 1962 fossem avaliados com a finalidade de determinar sua eficácia e segurança, resultando na retirada do mercado, de diversos medicamentos ineficazes.

Com as emendas acrescentadas ao decreto de 1938, o patrocinador de um novo medicamento destinado a tratar uma patologia comum ou rara, precisa protocolar junto à FDA, uma Aplicação de Novo Medicamento em Pesquisa, do inglês,

“Investigational New Drug Application” (IND), antes que a substância seja testada clinicamente em seres humanos. O CDER é responsável pela revisão e avaliação das solicitações de IND que é composta de informações sobre a composição do medicamento, produção, dados pré-clínicos, planejamento clínico, protocolo de dados dos médicos que conduzirão a pesquisa clínica e tem como objetivo proteger os direitos e a segurança dos indivíduos e garantir que o planejamento da investigação seja sólido e esquematizado. Assim, os ensaios clínicos só podem ser realizados após a revisão dos dados da IND pela FDA e por um grupo formado por cientistas e outros profissionais que supervisionarão a pesquisa clínica.

Portanto, antes de iniciar os estudos clínicos, a empresa requerente precisa demonstrar que o medicamento é razoavelmente seguro para ser administrado em seres humanos. Desta forma, são realizadas reuniões de pré-investigação de novo medicamento para discutir as fases do estudo e os requerimentos técnicos que precisam ser apresentados. Ainda durante estas reuniões, a empresa pode consultar a equipe da FDA para questionar se o medicamento proposto é elegível para ser designado como órfão. Assim, as empresas podem a qualquer momento submeter o pedido de designação, antes da submissão do pedido de registro do medicamento. Outras questões relacionadas ao incentivo do desenvolvimento de produtos órfãos podem ser discutidas na reunião de pré-investigação de novo medicamento ou diretamente como o OOPD (FDA, 2018e).

É importante mencionar que no caso das doenças raras, o número limitado de pacientes disponíveis para o estudo clínico afeta a viabilidade de certos estudos. Assim as reuniões de pré-submissão são úteis para os patrocinadores que estão desenvolvendo um novo medicamento para doença rara. Posteriormente ao planejamento e estruturação das fases clínicas, nas quais o medicamento proposto é avaliado quanto à segurança e eficácia, a empresa solicitante do registro pode submeter a Aplicação de Novo Medicamento (New Drug Application – NDA) à FDA, solicitando a aprovação para comercializá-lo. Nesse processo, são apresentados à Agência Americana os dados completos dos estudos pré-clínicos e clínicos realizados com o medicamento a ser registrado.

O processo de registro de medicamentos na FDA é regulamentado pela Lei dos Alimentos, Medicamentos e Cosméticos de 1938, e tem sido baseado na Aplicação de Novo Medicamento (NDA) desde 1962, quando foi aprovada a Emenda Kefauver-



Harris (emenda à Lei de 1938) (GAVA, 2005). A NDA é o veículo utilizado pelas empresas para formalizarem junto a FDA a solicitação do registro de um novo medicamento. Após a submissão eletrônica do dossiê de registro, a FDA avaliará se o medicamento é seguro e eficaz para o uso pretendido, e se os benefícios do medicamento superam os riscos (FDA, 2018f). Além disso, outros itens importantes são avaliados pela FDA, a saber:

1. Se a bula do medicamento está adequada, conforme uso pretendido;
2. Se os métodos e os controles utilizados na fabricação do medicamento são suficientes e adequados para preservar a identidade, qualidade e pureza do mesmo.

Na documentação exigida para a solicitação de uma NDA devem estar descritas a composição do medicamento, o resultado dos estudos pré-clínicos e clínicos e a descrição do processo de fabricação e embalagem. A seguir está descrita de forma simplificada as etapas do processo de aprovação de um medicamento pela FDA (FDA, 2018g):

1. Estudos pré-clínicos;
2. Submissão da IND: descreve a proposta do patrocinador para a condução dos estudos clínicos, os quais só podem ser realizados após a revisão da IND pela FDA e pelo conselho de revisão institucional local (IRB – Institutional review board). O conselho integra cientistas e não cientistas que supervisionam a pesquisa clínica em hospitais e instituições de pesquisa. O IBR é responsável por aprovar os protocolos clínicos que descrevem os voluntários que podem participar do estudo, o cronograma dos exames e procedimentos, os medicamentos e as dosagens que serão administradas, a duração do estudo, bem como, o objetivo do estudo, entre outros detalhes (FDA, 2018h).
3. Condução dos estudos clínicos fase I (normalmente envolve de 20 a 80 voluntários);
4. Condução dos estudos clínicos fase II (normalmente envolve cerca de 300 voluntários);
5. Condução dos estudos clínicos fase III (normalmente envolve cerca de 3.000 voluntários);

6. Período pré-NDA realizada um pouco antes da submissão da NDA. É o momento de encontro entre a empresa solicitante do registro e a FDA;
7. Submissão da NDA;
8. Após a submissão da NDA, a FDA tem 60 dias para decidir se o dossiê de solicitação de registro pode ser revisado. A FDA pode recusar o dossiê se o mesmo estiver incompleto e não atender os requerimentos locais;
9. Após a decisão favorável, uma equipe da FDA é designada para avaliar a pesquisa do patrocinador sobre a segurança e eficácia do medicamento;
10. A FDA avalia as informações de bula e rotulagem do medicamento;
11. A FDA realiza a inspeção na empresa fabricante do medicamento como parte do processo de aprovação do registro;
12. A equipe técnica da FDA (médicos, químicos, estatísticos, microbiologistas, farmacologistas e outros *experts*) avaliará se os estudos apresentados pela empresa requerente demonstram que o medicamento é seguro e eficaz para o uso pretendido. A FDA ressalta que nenhum medicamento é absolutamente seguro e que todos os medicamentos possuem efeitos adversos. Segurança, neste caso, significa que os benefícios do medicamento compensam os riscos conhecidos. Após esta avaliação, a CDER emitirá o parecer favorável à petição de registro ou emitirá uma exigência técnica para a empresa requerente. No geral, o prazo do CDER para a avaliação dos medicamentos é de no máximo dez meses, enquanto que para os medicamentos prioritários, o prazo de avaliação é de seis meses.

Durante a análise do dossiê para concessão do registro, a FDA classifica os medicamentos segundo o avanço terapêutico. Se o medicamento não apresentar nenhuma vantagem clínica sobre os medicamentos já comercializados, o CDER denomina a avaliação desta NDA como padrão (S-standard). Ao contrário, se demonstrar avanço terapêutico, a avaliação da NDA pode ser classificada como "prioritária" (P-priority). O avanço terapêutico pode estar relacionado à maior eficácia; redução de reações adversas que limitam o tratamento; aumento da adesão ao tratamento ou evidências de segurança e eficácia para uma nova subpopulação de pacientes.

A FDA possui quatro programas destinados a acelerar o processo de desenvolvimento e avaliação de dossiê de registro de medicamentos. São eles: *Fast track designation* (Designação rápida), *Breakthrough therapy designation* (Designação de terapia inovadora), *Accelerated approval* (Aprovação acelerada) e *Priority review* (Designação de revisão prioritária).

Ressalta-se que os programas são voltados para àqueles medicamentos desenvolvidos para tratar uma doença grave associada à risco de vida e altamente debilitante. Assim, para satisfazer este critério o medicamento proposto deve ser indicado para aprimorar o diagnóstico ou a detecção de uma condição grave; mitigar ou prevenir um efeito colateral relacionado ao tratamento de infecções graves em pacientes que recebem terapia imunossupressora; Prevenir ou diminuir um evento adverso associado à medicamento para uma doença grave como, por exemplo, produto menos cardiotoxíco do que a terapia disponível para tratar um câncer; ou prevenir uma condição séria ou reduzir a probabilidade de que a condição progredirá para um estágio mais avançado da doença. No Quadro 19 encontra-se um resumo das principais diferenças entre os quatro programas oferecidos pela FDA.

Desse modo, os programas, *Fast track designation* e *Breakthrough therapy designation*, tem como finalidade acelerar o desenvolvimento e a revisão de medicamentos para doença graves. No entanto, existem diferenças entre eles que merecem ser destacadas. A designação de um medicamento por meio do *Breakthrough therapy designation* é utilizada para medicamentos que tratam doenças graves e potencialmente fatais e as evidências clínicas preliminares indicam que o medicamento demonstra uma melhora significativa da doença quando comparado as terapias existentes. Por outro lado, a designação por meio do programa *Fast track designation* é destinada aos medicamentos que tratam doenças graves e potencialmente fatais e os dados clínicos e não clínicos revelam um potencial para tratar àquelas doenças que não possuem tratamento terapêutico.

Itens	Designação rápida	Designação de terapia inovadora	Aprovação acelerada	Revisão priorizada
Natureza do programa	Designação	Designação	Via de aprovação	Designação
Critérios	Medicamento destinado a tratar uma condição grave e <b>os dados clínicos e não clínicos</b> demonstram um potencial para tratar uma doença sem alternativa terapêutica no mercado ou medicamento designado para tratar doença infecciosa.	Medicamento destinado a tratar uma condição grave e <b>os dados clínicos preliminares</b> indicam que o medicamento pode melhorar significativamente o desfecho clínico <sup>74</sup> quando comparado às terapias existentes.	Processo altamente especializado do FDA que visa acelerar a aprovação de medicamentos promissores para doenças graves ou que colocam em perigo a vida dos pacientes, que apresentem potenciais benefícios sobre as terapêuticas existentes. Este processo autoriza a introdução no mercado de medicamentos com base em evidência preliminar, antes de os benefícios clínicos estarem comprovados. A aprovação concedida é condicional havendo a obrigatoriedade de completar os Ensaio clínicos que formalmente demonstrem esse benefício para os pacientes.	Registro de medicamento destinado a tratar condições graves e se aprovado forneceria melhora significativa quanto a eficácia e segurança. Neste caso, o registro é avaliado em 6 meses, ao invés de 10 meses (procedimento padrão de avaliação).

Quadro 19: Programas da FDA para acelerar à análise de medicamentos  
Fonte: Adaptado de Eurordis, 2018

<sup>74</sup> Desfechos clínicos são definidos como uma característica ou variável que reflete como o paciente se sente, funciona ou sobrevive.

<b>Itens</b>	<b>Designação rápida</b>	<b>Designação de terapia inovadora</b>	<b>Aprovação acelerada</b>	<b>Revisão priorizada</b>
<b>Quando solicitar</b>	- Junto com a IND ou após - Não muito depois da reunião de pré-submissão (Pré-BLA ou Pré-NDA)	- Junto com a IND ou após - Não muito depois do término da reunião de fase II	A empresa solicitante deve avaliar a possibilidade de obter a aprovação acelerada durante o desenvolvimento e suporte para discussão e aprovação dos ensaios confirmatórios, os quais devem normalmente estarem em andamento no momento da aprovação.	- Junto com a NDA ou BLA
<b>Prazo legal para análise</b>	Dentro de 60 dias após o protocolo da solicitação	Dentro de 60 dias após o protocolo da solicitação	Não especificado	Dentro de 60 dias após o protocolo da BLA ou NDA

Quadro 19 - Continuação: Programas da FDA para acelerar à análise de medicamentos  
Fonte: Adaptado de Eurordis, 2018

#### 6.4 PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NA EUROPA

Previamente a submissão de registro de medicamento na EMA, a empresa solicitante deve verificar por meio do “Community Register of Orphan Medicinal Products” se o produto em questão foi designado como órfão, status que confere ao mesmo a proteção de exclusividade de mercado. Se qualquer medicamento órfão designado tiver sido registrado na União Europeia (UE) e o período de exclusividade de mercado estiver vigente, a empresa solicitante deve anexar ao pedido de registro um relatório de similaridade que aborda a possível semelhança entre o medicamento proposto e o(s) medicamento(s) órfão(s) registrado (s) (EMA, 2018a). Para a avaliação de similaridade entre dois medicamentos deve-se levar em consideração as características estruturais da molécula, o mecanismo de ação e a indicação terapêutica. Desse modo, se existirem diferenças significativas com relação à um ou mais critérios, os dois medicamentos não serão considerados semelhantes e o registro poderá ser concedido. Caso contrário, a empresa solicitante deverá apresentar uma justificativa para um dos itens previstos no Artigo 8º (3) do Regulamento (EC) nº 141/2000, são eles:

- a) Consentimento do detentor do registro do medicamento aprovado para submissão do registro do medicamento pleiteado;
- b) Comprovação da incapacidade do detentor do registro de fornecer quantidades suficientes do medicamento para abastecer o mercado;
- c) Comprovação de que o medicamento pleiteado é mais seguro e eficaz, ou clinicamente superior ao medicamento registrado.

A avaliação de similaridade é conduzida em paralelo à avaliação do dossiê de registro do medicamento. O CHMP avaliará a justificativa no prazo de 60 dias e se for constatada que a empresa solicitante atendeu aos critérios descritos acima, o comitê decidirá pela concessão do registro, desde que a empresa solicitante apresente dados que comprovem a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.





Ao contrário do Brasil onde há somente um procedimento para a obtenção de registro de medicamento, na Europa há quatro tipos de procedimentos conhecidos como, nacional, descentralizado, centralizado e reconhecimento mútuo. Conforme apresentado no Quadro 20, a Comissão Europeia concede o registro por meio do procedimento centralizado, enquanto compete à Autoridade Nacional de cada país-membro da União Europeia, a concessão do registro por meio de reconhecimento mútuo, procedimento descentralizado ou procedimento nacional.

<b>Entidade</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Avaliação tecno-científica</b>	<b>Escopo territorial</b>
Comissão Europeia (EC)	centralizado	Agência Europeia de Medicamentos (EMA)	União Europeia
Autoridades nacionais	Reconhecimento mútuo, Procedimento descentralizado e Procedimento nacional	Autoridade Nacional Competente (Em caso de desacordo, a avaliação será realizada pela EMA)	Países membro da União Europeia

Quadro 20: Entidade responsável pela concessão do registro na Europa  
Fonte: EMA, 2018e

Destaca-se que o procedimento centralizado desperta um interesse maior no registro de medicamentos novos, enquanto que os demais procedimentos estão relacionados, principalmente, ao registro de medicamentos genéricos e novas indicações terapêuticas para medicamentos registrados (EMA, 2018f).

O Quadro 21 apresenta a diferença entre os tipos de procedimentos existentes na Europa para a submissão de registro de medicamento.

Nome do procedimento	Definição	
Procedimento nacional	<p>A maioria dos medicamentos disponíveis na Europa são registrados a nível nacional; São àqueles registrados antes da criação da EMA;</p> <p>Não se encontra no escopo do procedimento centralizado;</p> <p>Cada Estado-Membro na Europa tem o seu próprio procedimento nacional de concessão de registro.</p>	
Procedimento centralizado	<p>Submissão de apenas um dossiê de registro na EMA;</p> <p>Procedimento obrigatório para novos medicamentos, incluindo doenças raras;</p> <p>Uma única concessão de registro do medicamento é válida em todos os Estados-Membros na UE.</p>	
Procedimento descentralizado	<p>Procedimento onde o dossiê de registro é submetido em vários países da União Europeia, sendo um país escolhido como Estado Membro de Referência.</p> <p>Concessão de registro simultânea em mais de um país da UE.</p>	
Procedimento de reconhecimento mútuo	<p>Procedimento aplicável à maioria dos medicamentos convencionais. É baseado no reconhecimento de um registro de um medicamento já aprovado por um ou mais países da União Europeia.</p>	

Quadro 21: Tipos de procedimento para concessão do registro na Europa  
 Fonte: EMA, 2018e e 2019c

O registro de um medicamento concedido por meio do procedimento centralizado permite ao detentor do registro comercializar o medicamento e torná-lo disponível para pacientes e profissionais da saúde, em toda a União Europeia com uma única aprovação do registro. Neste caso, o registro sanitário é concedido pela Comissão Europeia, sendo que a avaliação do dossiê é realizada pelo Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP), órgão responsável pela avaliação

científica do dossiê e emissão do parecer de análise do produto atestando o deferimento ou indeferimento do registro. O parecer favorável é acompanhado pelo sumário das características do produto, bem como a bula do medicamento e o texto de rotulagem proposto.

O procedimento centralizado encontra-se estabelecido pelo regulamento (EC) nº 726/2004 e é compulsório nos seguintes casos (EMA, 2018h): AIDS; Câncer; Diabetes; Doenças neurodegenerativas; Doenças autoimunes; Doenças virais; Medicamentos derivados de biotecnologia, tais como, engenharia genética; Medicamentos de terapias avançadas, tais como terapia gênica, terapia celular e engenharia de tecidos; Medicamentos órfãos e Medicamentos veterinários. Além destes produtos, o procedimento centralizado é opcional no caso de medicamentos com indicações distintas das listadas acima e que possuam relevante inovação terapêutica, científica ou técnica, cujo registro seja de interesse da saúde pública.

De acordo com o regulamento (EC) nº 726/2004, o prazo máximo para a avaliação do dossiê submetido por meio do procedimento centralizado é de 210 dias podendo ser prorrogado, caso haja necessidade de discussão de algum item adicional. No entanto, a empresa pode solicitar ao CHMP à avaliação do dossiê pelo procedimento acelerado, desde que o medicamento proposto seja de grande interesse do ponto de vista da saúde pública e, particularmente, de inovação terapêutica. Neste caso, o dossiê de registro é avaliado dentro de 150 dias ao invés de 210 dias (EMA, 2018i). Além do procedimento acelerado, a legislação europeia prevê, ainda, duas outras vias para a concessão de registro: aprovação condicional que é concedida quando a parte clínica do dossiê encontra-se incompleta e a empresa solicitante tem condições de providenciar tais dados num curto espaço de tempo e por fim, a aprovação do registro sob circunstâncias excepcionais, que é a via destinada ao registro de medicamentos com dados clínicos incompletos os quais provavelmente não serão concluídos devido a limitação do estudo clínico. A aprovação condicional apresenta validade de um ano e pode ser renovada anualmente, sendo que, a empresa detentora do registro deve aditar os dados pendentes, tão logo os mesmos estejam disponíveis.

O Quadro 22 apresenta as principais diferenças entre o registro concedido pela via da aprovação condicional e circunstâncias excepcionais.



<b>Aprovação condicional</b>	<b>Circunstâncias excepcionais</b>
Demonstra risco-benefício positivo baseado em dados científicos que ainda estão sendo gerados e que aguardam confirmação.	Dados clínicos completos sobre eficácia e segurança não podem ser fornecidos, devido ao número reduzido de voluntários acometidos pela doença.
Registro válido por um ano e renovável.	O registro é revisado anualmente com o objetivo de reavaliar a relação risco-benefício, baseada em estudos de farmacovigilância.
Após a submissão dos estudos clínicos pendentes, o registro do medicamento pode transformar-se em “normal”.	Normalmente, não tem um dossiê completo e será transformado um registro “normal”.
Se aplica aos medicamentos que não possuem dados clínicos abrangentes e que atendam pelo menos uma das seguintes categorias: - Doenças altamente debilitantes e que ameaçam a vida; - Situações emergenciais; - Medicamentos órfãos; - Medicamentos que cumprem os seguintes critérios: 1. Avaliação de risco-benefício favorável; 2. A empresa solicitante tem condições de providências dados abrangentes; 3. Comprimento de necessidades médicas não atendidas; 4. Os benefícios do registro imediato superam os riscos.	Se aplica aos medicamentos que não possuem dados clínicos abrangentes sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização: - As indicações clínicas são raras o que impossibilita a apresentação de provas completas; - O conhecimento científico atual não permite o fornecimento de informações completas sobre o medicamento; - A coleta de tais informações é contrária aos princípios da ética médica.

Quadro 22: Aprovação condicional *versus* circunstâncias excepcionais

Fonte: EMA, 2019b

A empresa que solicitar a avaliação do dossiê de registro pela via de circunstâncias excepcionais, deverá o quanto antes, procurar a área de aconselhamento científico da EMA, com o objetivo de apresentar uma justificativa que descreva a impossibilidade de fornecer dados clínicos robustos. Posteriormente, a empresa requerente deve submeter uma declaração à EMA, para formalizar a intenção da submissão do dossiê de registro, que deve ser protocolada com pelo menos seis meses de antecedência da submissão do registro. Em seguida, a empresa solicitante deverá preencher o formulário de submissão de registro e incluir a justificativa a qual deve abranger os seguintes aspectos:

1. Alegação de que a empresa não poderá fornecer dados completos tanto não clínicos quanto clínicos;
2. Lista de estudos não clínicos ou dados clínicos de segurança e eficácia que não poderão ser fornecidos de forma abrangente;
3. Proposta pormenorizada contendo as informações sobre os procedimentos a serem realizados, tais como, procedimentos de segurança, programa de

estudos, condições de prescrição ou administração e informação sobre o produto;

Convém ressaltar que apesar dos dados clínicos incompletos, tanto a via de aprovação condicional quanto a via de circunstâncias excepcionais, são justificadas pelo fato do medicamento ser disponibilizado imediatamente para o mercado, conferindo assim, vantagem para a saúde pública e risco-benefício favorável. Outro ponto importante que merece destaque é que a avaliação do dossiê de registro para um medicamento designado órfão, só será elegível à via de circunstâncias excepcionais se o medicamento cumprir com os todos os critérios para aprovação sob circunstâncias excepcionais.

É importante destacar que o procedimento centralizado é igual tanto para medicamentos órfãos, quanto não órfãos e baseia-se na avaliação do CHMP sobre a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, sendo que no caso de medicamentos órfãos, há a participação do COMP e à adoção de diretrizes específicas para avaliar a evidência clínica apresentada, tal como o guia intitulado “Guideline for clinical trials in small populations”.

De acordo com o procedimento normal de registro (210 dias), a EMA enviará seu parecer dentro de 15 dias para à Comissão Europeia iniciar a etapa de tomada de decisão. Nesta etapa a Comissão Europeia tem um prazo de 15 dias para o envio do draft da decisão ao CHMP. O referido comitê tem até 15 dias para retornar com os comentários linguísticos e 22 dias com os comentários substanciais. Uma vez obtido o parecer favorável, à adoção da decisão deve ocorrer dentro de 67 dias após o parecer da EMA. Em seguida, o Secretariado-Geral da Comissão notifica a empresa detentora do registro sobre a decisão, a qual posteriormente é publicada no registro comunitário. O registro é válido por cinco anos e a submissão do pedido de renovação de registro deve ocorrer com pelo menos seis meses antes do término da validade do registro.

A Figura 28 representa o fluxograma de avaliação de um dossiê de registro pelo procedimento centralizado. A etapa de validação do dossiê consiste em avaliar se o mesmo está instruído todas as informações necessárias à avaliação técnica. Nesta etapa não há avaliação técnico-científica do dossiê. Cento e vinte dias após a submissão do registro, o CHMP emite a primeira exigência que é encaminhada a

empresa solicitante. A empresa tem até três meses para responder as exigências podendo ser prorrogada por mais 6 meses.

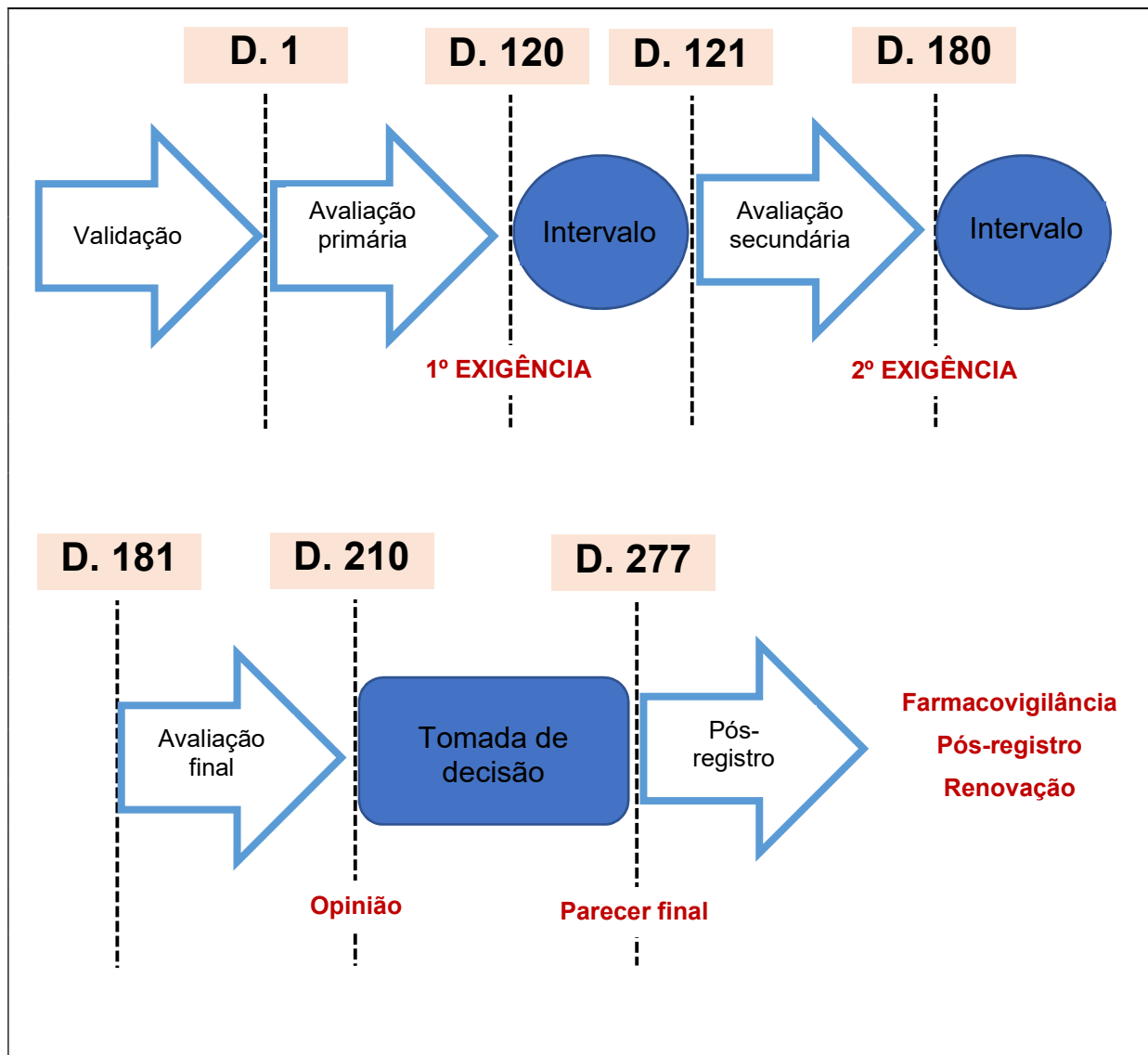


Figura 28: Fluxograma de avaliação de dossiê de registro pelo procedimento centralizado  
Fonte: EMA, 2019c

Normalmente, o CHMP emite o parecer para a Comissão Europeia sete meses após a entrada do pedido de registro na EMA. Após o recebimento do parecer da CHMP, a comissão Europeia tem três meses para decidir se concorda ou não com o comitê. Caso o registro seja indeferido, a empresa pode entrar com recurso que será avaliado pelo CHMP. O resumo da avaliação do dossiê é apresentado por meio do documento intitulado Sumário das Características do Produto (SCP).

É importante mencionar que o registro sanitário de medicamentos na União Europeia deve ser renovado cinco anos após o deferimento do registro e partir deste

momento, a validade torna-se ilimitada. No entanto, caso o medicamento não seja disponibilizado no mercado durante três anos consecutivos, o registro sanitário é considerado caducado e a empresa detentora não poderá mais comercializar o medicamento.

## 6.5 RESUMO DO PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS ADOTADO PELA ANVISA, FDA E EMA

Com o intuito de compreender as diferenças quanto aos principais requerimentos exigidos pela ANVISA para a concessão de registro de medicamento novo, produto biológico novo e medicamentos órfãos, considerou-se oportuno elaborar um quadro comparativo (Quadro 23) onde é possível observar que há uma heterogeneidade dos requerimentos regulatórios, embora dois deles tenham sido publicados recentemente (2017). Assim, o Quadro 23 sumariza as exigências técnicas comuns das Resoluções RDC 55/2010, RDC 200/2017 e RDC 205/2017.

REQUERIMENTO	RDC 55/2010	RDC 200/2017	RDC 205/2017
<p><b>Formato do dossiê</b></p>	<p>A documentação <u>deverá ser apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução</u>, acompanhada de uma via de toda a documentação solicitada e um CD-ROM contendo arquivo em formato PDF (o número da série do disco deve estar explicitado na documentação).</p> <p>A documentação protocolada deve ter as páginas sequencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada pelo representante e pelo responsável técnico da empresa, o qual também deve rubricar todas as páginas do relatório técnico da documentação. A sequência de páginas numeradas deve estar de acordo com o índice constante no início da documentação apresentada.</p> <p><u>Todos os documentos encaminhados à Anvisa</u>, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo o material impresso, <u>devem estar escritos em língua portuguesa.</u></p> <p>Tradução juramentada dos documentos oficiais expedidos pelas autoridades sanitárias</p>	<p>A documentação <u>deverá ser apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução</u>, acompanhada de índice com numeração das respectivas páginas das documentações e mídia eletrônica contendo arquivo em formato PDF, que permita a realização de busca textual.</p> <p><u>Todos os documentos deverão ser encaminhados por via impressa numerada e rubricada em todas as folhas, exceto dos casos de submissão em meio eletrônico.</u></p> <p>Tradução juramentada dos documentos oficiais expedidos pelas autoridades sanitárias</p>	<p>Solicitação de registro pode ser instruída de acordo com o formato Common Technical Document (CTD), previsto no guia M4 do International Conference on Harmonization (ICH).</p> <p><u>Pode ser admitida a apresentação de complementação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro</u>, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro.</p>

Quadro 23: Comparativo entre a documentação requerida pela RDC 55 e 200 *versus* RDC 205  
Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 55/2010, 200/2017 e RDC 205/2017

REQUERIMENTO	RDC 55/2010	RDC 200/2017	RDC 205/2017
<p><b>Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)</b></p>	<p>Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para <u>todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;</u></p> <p>Cópia do CBPF, emitido pela autoridade sanitária competente do <u>país onde se localiza o fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;</u></p>	<p>PARA PRODUTOS NACIONAIS: CBPF válido emitido pela Anvisa, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC</p> <p>PARA PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS<sup>75</sup>: CBPF válido emitido pela Anvisa ou documento de comprovação de BPF emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante, acompanhado da respectiva tradução juramentada.</p> <p>PARA PRODUTOS IMPORTADOS: CBPF válido emitido pela Anvisa, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC acompanhada de cópia de documento de comprovação de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção válido, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante e da respectiva tradução juramentada.</p> <p>PARA PRODUTOS IMPORTADOS A GRANEL OU EM EMBALAGEM PRIMÁRIA: CBPF emitido pela ANVISA, para a linha de produção da empresa responsável pela etapa de embalagem.</p>	<p>A submissão da solicitação de registro pode ser aceita com apresentação de protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de boas práticas de fabricação.</p> <p>A ANVISA tem o prazo de até <b>120 dias</b> a partir do protocolo da petição de certificação em BPF para emissão do parecer conclusivo da análise.</p>

Quadro 23 - Continuação: Comparativo entre a documentação requerida pela RDC 55, 200 versus RDC 205  
Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 55/2010, 200/2017 e RDC 205/2017

<sup>75</sup> Produto intermediário - produto parcialmente processado contendo o IFA e que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel (Adaptado da Resolução-RDC nº 17, de 16/04/2010). Exemplos: pellets, pré-misturas, mini comprimidos.

REQUERIMENTO	RDC 55/2010	RDC 200/2017	RDC 205/2017
<b>Estudo de estabilidade do produto terminado</b> <sup>76</sup>	Protocolo e relatório dos estudos de estabilidade de acordo com a legislação sanitária vigente (RDC 50/2011)	a) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade; b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original; e c) resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo;	Na submissão da solicitação de registro, <u>pode ser aceito estudo de estabilidade de longa duração em andamento</u> , conduzido de acordo com as condições de temperatura e umidade exigidas pelas legislações específicas, com os resultados que estejam disponíveis até a data do protocolo.
<b>Medicamento importado</b>	Todas as metodologias de análise adotadas pelo importador devem ser detalhadamente descritas;  Isenção de análise do medicamento biológico pelo importador, conforme Resolução-RDC nº 10, de 21 de março de 2011.	As empresas que pretendam importar medicamentos terão que apresentar <u>metodologia e laudo analítico de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica e respectivas validações, realizados pelo importador</u> , de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, granel ou na embalagem primária	No caso de medicamentos importados, <u>é permitida a supressão do controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte.</u>

Quadro 23 - Continuação: Comparativo entre a documentação requerida pela RDC 55, 200 versus RDC 205  
Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 55/2010, 200/2017 e RDC 205/2017

<sup>76</sup> Produto terminado - produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final (Resolução RDC nº 17, de 16/04/2010).

REQUERIMENTO	RDC 55/2010	RDC 200/2017	RDC 205/2017
<b>Relatórios de segurança e eficácia</b>	<p>Os relatórios dos estudos clínicos deverão seguir o disposto no "Guia para elaboração de relatórios de estudos clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos", disponível na página eletrônica da Anvisa.</p> <p>Excepcionalmente, a empresa poderá requerer o registro de produto biológico novo utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com <u>estudos clínicos fase II já concluídos e com estudos fase III em andamento</u>, desde que seja demonstrada uma alta eficácia terapêutica ou preventiva e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença. Nestes casos no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:</p> <p>I - cronograma de realização e finalização dos estudos clínicos de fase III;  II - resultados preliminares dos estudos clínicos de fase III, caso disponíveis.</p>	<p>- Relatório de ensaios não-clínicos.</p> <p>- Relatório de ensaios clínicos fase I, II e III.</p> <p>- A empresa poderá apresentar, excepcionalmente, o relatório de ensaios clínicos contendo <u>estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados</u> com vistas a requerer o registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como necessidade médica não atendida.</p> <p>- Em casos específicos nos quais os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa poderá submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.</p>	<p>- Pode ser aceito <u>relatório de estudo fase II concluído e estudo fase III em andamento</u>, ou sem a apresentação de estudos clínicos fase III, quando a realização destes estudos não for viável.</p> <p>- Nos casos em que a empresa solicitante do registro <u>não possuir o desenvolvimento clínico completo do medicamento para doença rara com insumo farmacêutico ativo (IFA) novo no país</u>, poderá ser apresentado relatório clínico contendo:</p> <p><b>I</b> - dados de segurança e eficácia baseados em referências bibliográficas provenientes de publicação científica indexada, brasileira ou internacional;  <b>II</b> - estudos de comparabilidade <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> utilizando medicamento comparador internacional. A ANVISA poderá permitir o uso de medicamento comparador internacional registrado em outra autoridade reguladora quando:  a - existir acordo ou convênio celebrado com Anvisa, e houver similaridade de medidas sanitárias entre a autoridade reguladora e Anvisa; e  b - o registro do medicamento comparador estiver vigente há pelo menos dez anos na autoridade reguladora e o medicamento estiver sendo comercializado.</p> <p><b>III</b>- Estudos de bioequivalência /biodisponibilidade relativa utilizando medicamento comparador internacional, quando aplicável;  <b>IV</b> - bula e parecer público de avaliação do medicamento comparador internacional emitido por autoridade reguladora;  <b>V</b> - plano de farmacovigilância ou plano de minimização de risco, quando aplicável, de acordo com a legislação específica; e  <b>VI</b>- relatório de farmacovigilância atualizado do medicamento, no caso de medicamentos comercializados em outros países.</p>

Quadro 23 - Continuação: Comparativo entre a documentação requerida pela RDC 55, 200 *versus* RDC 205

Fonte: Elaboração própria a partir da RDC 55/2010, 200/2017 e RDC 205/2017



Quanto a necessidade de apresentação de relatórios de segurança e eficácia, é importante esclarecer que o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos compreende desde etapas de pesquisa básica até seu registro para comercialização. Desta forma, para obter aprovação e permissão de comercialização de um novo medicamento, o patrocinador (como uma indústria farmacêutica) precisa demonstrar, com o apoio de evidências científicas, que o novo fármaco/produto farmacêutico é seguro e eficaz para o uso a que se propõe. Portanto, é necessário realizar pesquisas de moléculas biologicamente ativas, desenvolver o processo de formulação com vistas à produção em escala industrial e alcançar o processamento final (GOMES et al, 2012). Assim, buscando obter as evidências necessárias para demonstrar a eficácia e a margem de segurança na utilização de novos medicamentos, são realizados uma série de estudos pré-clínicos e clínicos (GAVA, 2005).

Os estudos pré-clínicos consistem na investigação da nova molécula em animais, a fim de determinar a segurança e os dados preliminares da atividade farmacológica da mesma. Durante o estudo pré-clínico o solicitante avaliará os efeitos tóxicos e farmacológicos do fármaco através de provas *in vitro* e *in vivo*. Os tipos de estudos que precisam ser conduzidos nesta etapa, bem como a forma de condução dos mesmos tornaram-se mais evidentes, a partir da edição pela GESEF do guia intitulado “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos”, publicado em 31 de janeiro de 2013 (versão 2). Segundo declarado no próprio guia, o mesmo foi elaborado com base em documentos da FDA, EMA entre outras instituições tais como ICH, OECD, NCI e WHO. Os estudos não clínicos de segurança propostos nesse documento incluem: estudos de toxicidade de dose única (Aguda), toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética (Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção – ADME). Outros estudos que avaliam a segurança da substância testem poderão ser necessários conforme o caso.

As moléculas aprovadas nas avaliações pré-clínicas seguem para os estudos clínicos (CASTRO, 2012). O ensaio clínico é a fase de testes em seres humanos e é a etapa mais onerosa e demorada do processo de desenvolvimento. É dividido em

fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa (Figura 29).



Figura 29 – Etapas de um ensaio clínico  
Fonte: Elaboração própria

Com exceção da fase IV, todas as demais são realizadas previamente ao registro e a comercialização do medicamento. O Quadro 24 apresenta as principais características de cada fase do estudo clínico.

FASES DO ESTUDO CLÍNICOS	CARACTERÍSTICAS
Fase I	Compreende o primeiro estudo em seres humanos e é conduzido em pequenos grupos de voluntários saudáveis (20 a 80 indivíduos). O objetivo dessa fase é estabelecer uma análise preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e, quando possível, um perfil farmacodinâmico do novo medicamento.
Fase II	Os estudos de Fase II podem ser iniciados, caso os dados apresentados na fase I não revelem toxicidade inaceitável. As pesquisas são realizadas com número limitado de indivíduos (geralmente 100 a 300). O objetivo dessa etapa é estabelecer a segurança a curto prazo, em pacientes acometidos por determinada enfermidade ou condição patológica.
Fase III	Constitui um estudo terapêutico ampliado, com variados grupos de pacientes (centenas a milhares de indivíduos), em que se tem como objetivo determinar a relação entre risco e benefício a curto e longo prazo, assim como o valor terapêutico relativo da formulação avaliada. Só podem ser iniciados se as evidências de eficácia forem demonstradas na fase II.
Fase IV	Estudos ( <i>Post Marketing Surveillance Studies</i> ) conduzidos após a obtenção do registro sanitário ou nova indicação aprovada. Têm por objetivo recolher informação adicional de segurança. Incluem a avaliação de interações medicamentosas adicionais, avaliação de dose-resposta, detecção de reações adversas previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas, entre outros fatores.

Quadro 24: Principais características de cada fase de um ensaio clínico  
Fonte: Elaboração própria

Segundo o guia de Boas Práticas Clínicas do ICH (E6), um estudo clínico é definido como qualquer investigação em seres humanos com o objetivo de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um produto,

bem como, identificar quaisquer reações adversas e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto sob investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.

Os estudos clínicos avaliados para concessão de registro, não precisam ser realizados necessariamente com a população brasileira. Porém, a postura adotada pela Anvisa tem revelado preocupação e incentivo à realização de pesquisas clínicas em nosso país. A Anvisa vê com bons olhos que ensaios clínicos com novos medicamentos, financiados no exterior, sejam desenvolvidos no Brasil, pois, fornecem informações sobre eficácia e segurança desses produtos nas condições locais e em nossa população.

Acompanhando essa tendência de crescimento da pesquisa clínica no mundo e, em particular, no Brasil, a Anvisa com participação ativa em várias reuniões e fóruns, ouvindo parceiros do setor acadêmico e do setor privado, buscou aprimorar o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, objetivando agilizar o processo de aprovação de estudos clínicos no país, mantendo, simultaneamente, o rigor ético e processual que a questão exige. Como resultado destas discussões, em 03 de março de 2015 foi publicada a Resolução-RDC 09/2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Esta resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro. Esta norma teve como objetivo o alinhamento do marco regulatório brasileiro, visto que, adota um modelo de regulação harmonizado com as principais agências internacionais, considerando os aspectos de submissão de documentação técnica e boas práticas clínicas, assim como oferecem maior qualidade e eficiência administrativa para avaliação de ensaios clínicos no âmbito da Anvisa.

Além da modernização do arcabouço regulatório, destaca-se a previsibilidade como uma grande mudança trazida pela RDC 09/2015, visto que, a norma propõe uma redução dos prazos para manifestação da Anvisa, por meio da definição de prazo fixo para a avaliação dos Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) contendo projetos de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil. Desta forma, os estudos de fase III, com medicamentos sintéticos e com realização em outros países contidos em um DDCM possuem um prazo máximo de 90 dias para a sua avaliação. A norma define que nos casos em que a Agência não se manifestar no

prazo de 90 dias, o estudo poderá ser iniciado, desde que aprovado pelas instâncias que avaliam os aspectos éticos da pesquisa. Nestes casos, a Anvisa emitirá uma autorização para que o pesquisador importe os produtos da pesquisa em questão. Já os estudos de fase I e II, com medicamentos biológicos ou realizados apenas no Brasil terão uma meta de 180 dias para sua avaliação, mas o estudo não poderá ser iniciado até que seja avaliado pela Anvisa.

Ressalta-se, portanto, que a Anvisa reconhece a importância de prazos competitivos para a atratividade de ensaios clínicos para o país, mas considera que a diminuição do tempo de análise não pode comprometer a qualidade da avaliação técnica e, nem mesmo, fragilizar o processo regulatório já estabelecido no país.

Com uma avaliação mais ágil dos pedidos de pesquisa, espera-se que o Brasil possa receber mais estudos deste tipo, o que representa transferência de conhecimento e recursos para o país. Um maior número de pesquisas clínicas sendo realizados em território nacional também traz maiores possibilidades de que cidadãos brasileiros tenham a chance de participar de testes de medicamentos e ter acesso a produtos ainda em fase de desenvolvimento.

Contudo, ainda que a realização dos ensaios clínicos tenha sido um passo importante no processo de regulação farmacêutica, é importante salientar que os mesmos são realizados com um número reduzido de pessoas e alguns efeitos da substância em estudo no organismo humano não são detectadas nos ensaios clínicos. Logo, os achados clínicos correspondem à realidade da amostra escolhida e não à totalidade de indivíduos que estarão expostos ao medicamento. Dessa forma, depois de obter o registro e ser utilizado por milhões de pessoas, o medicamento pode vir a apresentar novos efeitos colaterais, os quais muitas vezes determinam sua retirada do mercado.

Nota-se ainda que os ensaios clínicos que envolvem medicamentos para doença rara são considerados um desafio para a indústria farmacêutica. Primeiramente devido à baixa prevalência da doença e dificuldade no recrutamento de pacientes e em segundo lugar, devido à ausência de conhecimento histórico sobre a doença e precedentes sobre o desenvolvimento do medicamento, bem como heterogeneidade fenotípica e necessidade de condução de estudos clínicos em população pediátrica. Vale lembrar que muitas doenças raras acometem menos de cem indivíduos, tornando-se inviável a condução de um estudo clínico envolvendo

centenas de pacientes. A FDA, por exemplo, não estipula um número mínimo de pacientes necessários para assegurar a segurança e eficácia do medicamento, no entanto, o número de pacientes deve ser adequado para a avaliação do risco-benefício.

Além disso, as solicitações de registro para medicamentos órfãos são avaliadas de acordo com os mesmos critérios adotados para os medicamentos de alta prevalência, apesar das limitações de recrutamento de voluntários serem considerados no momento da avaliação. Assim, não há métodos especiais para a análise dos ensaios clínicos conduzidos com pequeno número de voluntários. Há, no entanto, diferentes abordagens que melhoram a eficiência desses ensaios clínicos. Em situações onde não é possível obter evidências sobre a segurança e a eficácia de um novo medicamento, EMA e FDA exercem um julgamento científico mais amplo e adotam o padrão de evidência no contexto das doenças raras. Para este fim, as Agências consideram a relação risco/benefício do medicamento, a gravidade da doença e a alternativa terapêutica. Esta abordagem reflete o reconhecimento da FDA e da EMA de que pacientes e médicos geralmente estão dispostos a assumir maior risco quando se trata de doenças altamente debilitantes e incapacitantes. Todavia, a empresa solicitante deve procurar o aconselhamento científico durante a fase de desenvolvimento do medicamento, para que as abordagens propostas pela empresa sejam avaliadas e validadas pelas Agências reguladoras.

Ao analisar o processo de registro de medicamentos novos adotado por cada uma das três Agências Reguladoras, nota-se algumas diferenças importantes, que podem ser observadas a partir do Quadro 25. Pode-se mencionar, por exemplo, o formato do dossiê. As empresas que desejarem solicitar o registro de medicamento novos e produtos biológicos na EMA ou FDA, devem apresentar um dossiê contendo todas as informações referentes à qualidade, segurança e eficácia do medicamento as quais devem estar organizadas em módulos que compõem o Documento Técnico Geral (CTD).

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>ANVISA</b>	<b>EMA</b>	<b>FDA</b>
Verificação do dossiê antes da avaliação técnica	SIM	SIM	SIM
Formato do dossiê	Formato ANVISA e CTD	CTD	CTD
Inspeção nos locais de fabricação durante à avaliação do pedido de registro	A inspeção é feita no momento da renovação do certificado de boas práticas de fabricação – CBPF, a cada dois anos, ou em casos em que se julgar necessário	Inspetores das autoridades sanitárias dos Estados-Membro	A FDA realiza a inspeção na empresa fabricante do medicamento como parte do processo de aprovação do registro
Prazo legal para a concessão do registro	120 dias para a análise dos registros de medicamentos prioritários e 365 dias para processos ordinários	210 dias	300 dias (10 meses)
Prazo legal - Procedimento especial	60 dias RDC 205/2017	150 dias	180 dias (6 meses)
Renovação de registro de medicamento	A cada 5 anos	Cinco anos após o registro. A partir de então tem validade ilimitada.	O registro não precisa ser renovado

Quadro 25: Características do processo de registro de medicamentos na ANVISA, FDA e EMA  
Fonte: BRASIL, 2017; FDA, 2018. EMA, 2018

O CTD é organizado em cinco módulos, sendo o primeiro deles específico para cada região membro do ICH<sup>77</sup>. Em cada um dos módulos são tratados os seguintes assuntos: a) Organização do CTD – M4(R3), b) qualidade – M4Q(R1), c) segurança – M4S(R2) e d) eficácia-M4E(R1):

- Módulo 1: Informação administrativa
- Módulo 2: Resumo das informações de Qualidade
- Módulo 3: Qualidade
- Módulo 4: Relatórios de estudos não-clínicos
- Módulo 5: Relatórios de estudos clínicos

Na Europa, para o procedimento centralizado, a submissão do dossiê de registro no formato CTD por meio do sistema e-CTD é permitida desde 01/01/2010.

<sup>77</sup> International Conference on Harmonization

Além disso, a EMA não aceita submissões em CD ou DVD (EMA, 2018g). No caso dos Estados Unidos, em 05 de maio de 2015 a FDA publicou um guia final que trata da submissão regulatória em formato eletrônico por meio do sistema e-CTD. No entanto, somente a partir de 05 de maio de 2017 é que a submissão em formato eletrônico se tornou obrigatória para as submissões do tipo NDA, ANDA e BLA, enquanto que, as submissões eletrônicas do IND e arquivos mestres tornaram-se obrigatórias a partir de 05 de maio de 2018. Com relação ao arquivo mestre da substância ativa (Ex. Drug Master file), a FDA estendeu o prazo e a exigência da submissão eletrônica entrará em vigor a partir 05 de maio de 2019, conforme apresentado no Quadro 26.

<b>Tipo de submissão</b>	<b>Data da publicação do guia eCTD no sítio eletrônico da FDA</b>	<b>Data de início da implementação do guia</b>
NDA (New Drug Application) ANDA (Abreviated New drug Application) BLA (Biologics License Application)	05/05/2015	05/05/2017
IND Arquivos mestres, com exceção do DMF tipo III	05/05/2015	05/05/2018
DMF tipo III	05/05/2015	05/05/2019

Quadro 26: Cronograma para a implementação inicial do e-CTD na FDA  
Fonte: FDA, 2018f

No Brasil, a submissão de registro no formato CTD não é obrigatória, contudo, uma vez que a ANVISA é membro do ICH desde novembro de 2016, algumas mudanças que impactam no registro de medicamento no país estão em curso e a Agência assumiu o compromisso de até o final de 2021 se adequar ao conjunto de cinco guias do ICH, e dentre eles, a implementação e adoção do CTD (M4). Em virtude do ICH ser um conselho de harmonização e reunir diversas autoridades regulatórias com o objetivo de discutir os aspectos científicos e técnicos do medicamento, estar alinhado com os guias do ICH significa estar equiparado com diversas autoridades sanitárias reconhecidas mundialmente, tais como FDA (Estados Unidos), EMA (Europa), Health Canada (Canadá), entre outras. Até hoje, o ICH desenvolveu mais de 60 guias relacionadas a aspectos de qualidade, segurança, eficiência e assuntos multidisciplinares, entre eles o sistema de submissão de registro eletrônico.

É importante destacar que a adoção de um formato comum para a documentação técnica reduzirá o tempo e os recursos necessários para compilar as solicitações de registro e assim, facilitará a elaboração das submissões eletrônicas.

Outro dado que merece destaque é prazo legal para a concessão do registro. Dentre as três Agências Reguladoras selecionadas neste estudo, a ANVISA é a que possui o menor prazo para a manifestação da decisão quanto ao deferimento ou indeferimento da petição.

Apesar da Lei 6.360/76 definir que o registro deverá ser concedido no prazo de noventa dias a contar da data da apresentação do dossiê, na prática este prazo tem-se revelado inviável. Segundo o informe técnico da ANVISA publicado no sítio eletrônico da Agência em 22/08/2018, o tempo total para a concessão do registro de um medicamento novo, considerando o tempo de fila mais tempo de análise em dias era de 538,71 dias. Até março de 2017, o pedido de registro de um novo medicamento levava, em média, 270 dias para ser avaliado. Atualmente, o tempo total médio para concessão de registro de medicamento novo é de 276 dias, considerando-se os processos peticionados a partir de abril/2017.

A redução das filas de registro e análise mais célere das petições está relacionada ao cumprimento à Lei 13.411 sancionada em 28 de dezembro de 2016. A referida Lei tem origem a partir do Projeto de Lei do Senado (PLS) 727/2015 de autoria do Senador José Serra e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. A Lei nº 13.411 entrou em vigor em 29/03/2017 e entre outras medidas, estabelece novos prazos para a decisão final nos processos de registro e pós-registro de medicamento no Brasil. Assim, está definido o prazo máximo de 120 dias para a análise dos registros de medicamentos prioritários e 365 dias para processos ordinários. A nova Lei também prevê processos disciplinares para os servidores públicos que atrasarem injustificadamente os processos de registro sob responsabilidade da ANVISA, bem como a exoneração do diretor-presidente mediante solicitação do Ministério da saúde, em casos de descumprimento das metas por dois anos consecutivos (Senado, 2018).

Com o intuito de reduzir o tempo total de análise e concessão de novos registros e desta forma, cumprir os prazos da Lei nº 13.411, a ANVISA está adotando desde 2017 algumas estratégias para aumentar a eficiência da análise do processo de registro de medicamentos no Brasil. No entanto, tratar o passivo das petições de



registro constitui uma tarefa desafiadora, pois, segundo o relatório de atividades 2017 da ANVISA, para que a fila de registro de medicamentos<sup>78</sup> fosse colocada em dia, foi necessário aperfeiçoar os procedimentos de registro de medicamentos alinhados com as melhores práticas regulatórias internacionais. Assim, foram implementadas três frentes de ações (Figura 30):

- 1) Ações de aumento de produtividade;
- 2) Ações de aumento de pessoal;
- 3) Ações de redução de demanda e melhoria de processo.

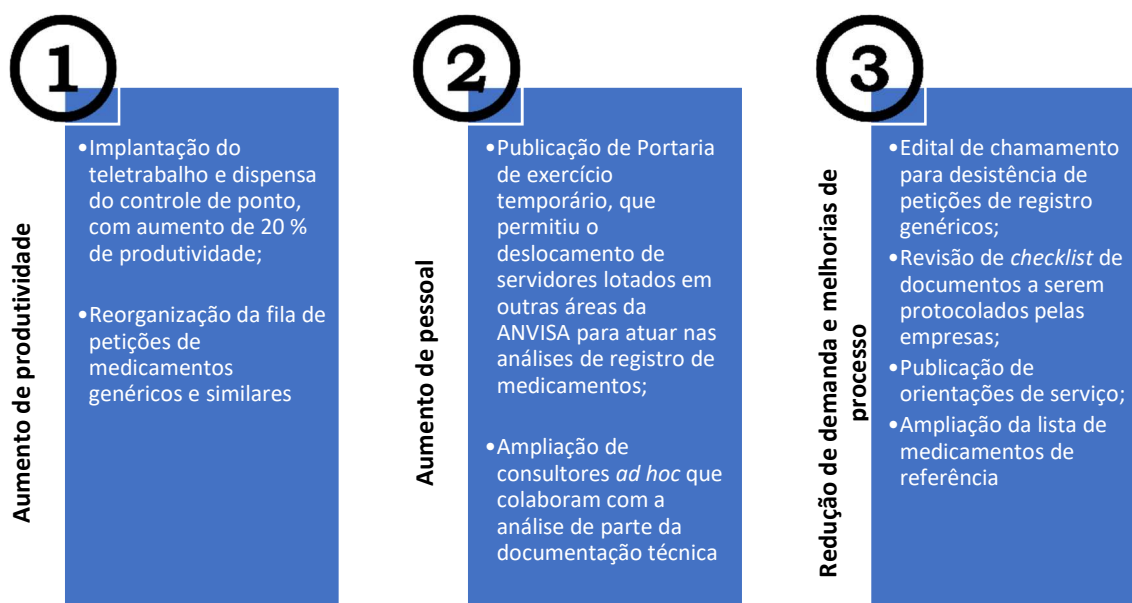


Figura 30: Ações da ANVISA para reduzir o tempo de análise de registro de medicamentos  
Fonte: ANVISA, 2018a

As estratégias da ANVISA para a redução das filas de análise foram aprovadas pela DICOL, apresentadas ao setor regulado e implantadas em agosto de 2017. Segundo dados extraídos do Portal Analítico da ANVISA<sup>79</sup>, em janeiro de 2014 (Gráfico 1) havia 2088 petições de registro aguardando análise. Só de medicamentos novos (sintéticos ou semissintéticos) havia 25 petições de registro (Gráfico 2),

<sup>78</sup> Todas as filas de análise de petições de registro e pós-registro de medicamentos, entre outras categorias, são públicas e podem ser acompanhadas no portal da ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/sistema-de-fila-de-peticoes>) para monitoramento dos setores interessados.

<sup>79</sup> O Portal analítico da ANVISA apresenta dados a respeito de processos e estratégias da ANVISA como por exemplo, filas de análise para registro, informações orçamentárias, etc. Pode ser acessado por meio <http://portalanalitico.anvisa.gov.br/filas-de-analise>.

enquanto que para medicamentos biológicos havia 16 petições (Gráfico 3). Um ano após a implantação das estratégias para redução das filas, observa-se uma redução significativa no tamanho da fila e tempo de saída da petição para análise. Em agosto de 2017 havia 1729 petições de registro aguardando análise e o tempo de saída da fila (Gráfico 4) era de 427 dias, enquanto que em agosto de 2018 havia 722 petições e o tempo de saída era de 527 dias. Do total destas petições, 12 eram relacionadas à medicamentos novos cujo tempo de saída referente ao mês de agosto de 2017 e agosto 2018 (Gráfico 5) não está disponível e cinco petições de medicamento biológico com tempo de saída (Gráfico 6) reduzindo de 155 dias (agosto de 2017) para 90 dias (agosto de 2018).

Com relação à inspeção sanitária conduzida no local de fabricação do medicamento durante o período de avaliação do dossiê de registro, observa-se que este procedimento não está previsto no Brasil. A inspeção conduzida pela ANVISA para a emissão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) normalmente acontece antes da submissão do registro, visto que este documento está na lista de requerimentos que instruem o dossiê de registro de medicamentos no Brasil. No caso de medicamentos órfãos, a empresa pode apresentar apenas o protocolo do pedido de CBPF conforme previsto na RDC 205/217.



Gráfico 1: Total de petições de registro de medicamentos na fila de análise

Fonte: Portal Analítico ANVISA – Acesso em 28/12/2018

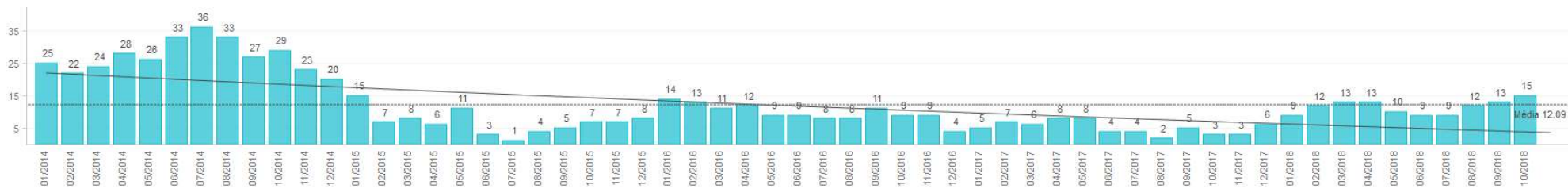


Gráfico 2: Total de petições de registro de medicamentos novos (sintético ou semissintético) na fila de análise

Fonte: Portal Analítico ANVISA – Acesso em 28/12/2018



Gráfico 3: Total de petições de registro de produtos biológicos novos na fila de análise

Fonte: Portal Analítico ANVISA – Acesso em 28/12/2018

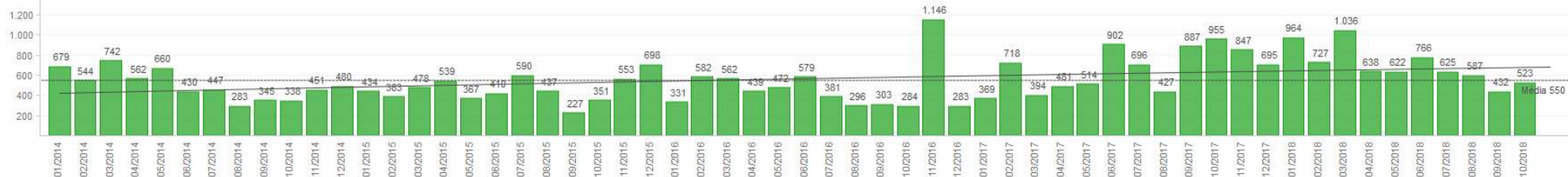


Gráfico 4: Tempo de saída por tipo de fila – Registro  
 Fonte: Portal Analítico ANVISA – Acesso em 28/12/2018

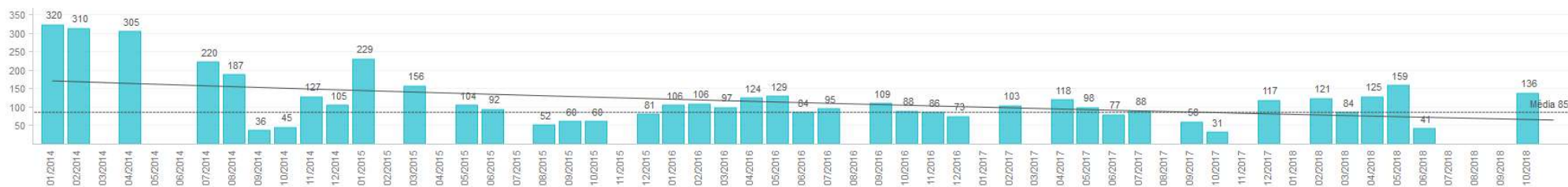


Gráfico 5: Tempo de saída por categoria – Novo  
 Fonte: Portal Analítico ANVISA – Acesso em 28/12/2018

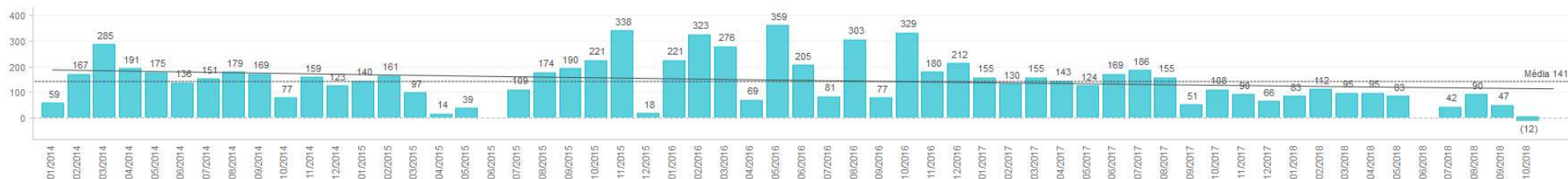


Gráfico 6: Tempo de saída por categoria – Produto biológico novo  
 Fonte: Portal Analítico ANVISA – Acesso em 28/12/2018

## 6.6 MEDICAMENTOS NOVOS REGISTRADOS NO PERÍODO DE JAN/2014 A DEZ/2017

O Gráfico 7 revela que no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017, a ANVISA concedeu o registro de 87 medicamentos sintéticos na categoria de novos e 118 medicamentos sintéticos na categoria de inovadores, totalizando 205 medicamentos registrados. Em 2014 a Agência concedeu 67 registros (novos e inovadores), enquanto que em 2017 foram concedidos 47 registros.

Quanto aos medicamentos biológicos, o Gráfico 8 revela que no mesmo período foram registrados 69 produtos biológicos novos, 34 produtos biológicos não novos e 101 registros de inovações incrementais. Observa-se um aumento no número de registro concedidos para medicamentos biológicos. Isto se deve ao fato deste tipo de medicamento ser baseado em tratamentos com maior especificidade e melhores resultados, tornando-se escolhas terapêuticas para doenças com poucas possibilidades. Como resultado, os medicamentos de base biotecnológica passaram a representar um papel importante no mercado farmacêutico mundial.

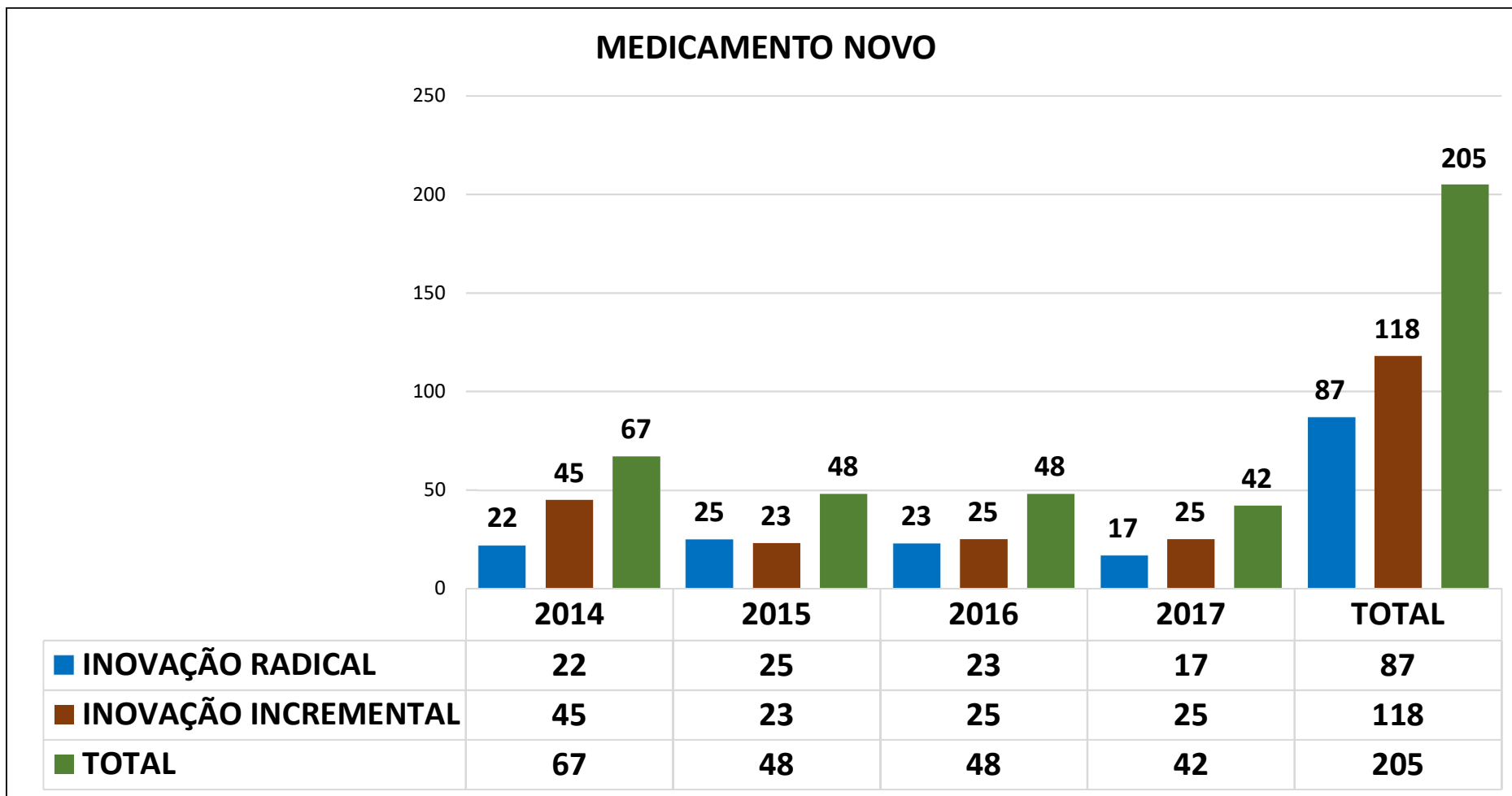
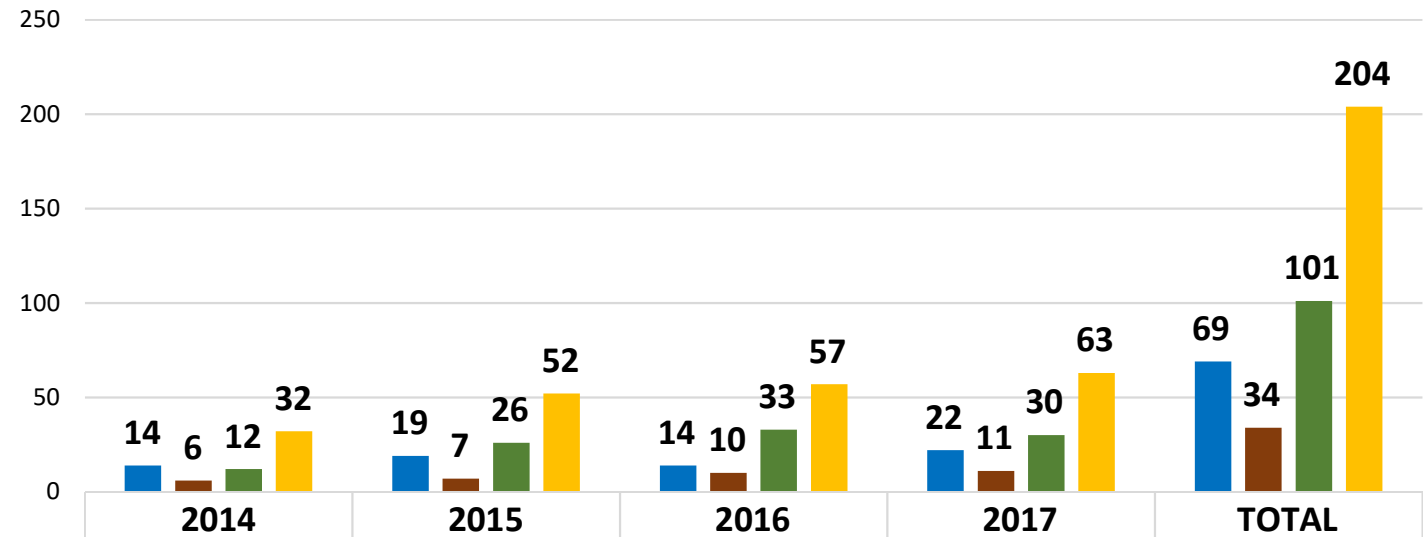


Gráfico 7: Número de aprovações de medicamentos novos - ANVISA  
 Fonte: Elaboração própria

## MEDICAMENTO BIOLÓGICO



■ BIOLÓGICO NOVO	14	19	14	22	69
■ BIOLÓGICO NÃO NOVO	6	7	10	11	34
■ INOVAÇÃO INCREMENTAL	12	26	33	30	101
■ TOTAL	32	52	57	63	204

Gráfico 8: Número de aprovações de medicamentos biológicos - ANVISA  
Fonte: Elaboração própria

Com relação às inovações incrementais aprovadas neste período, destaca-se o registro de nova indicação terapêutica. O Gráfico 9 revela que foram aprovadas 45 novas indicações terapêuticas para medicamentos sintéticos, enquanto que os dados do Gráfico 10 revelam um total de 65 registros de novas indicações para medicamentos biológicos.

Em face aos dados apresentados percebe-se que a estratégia adotada pela indústria farmacêutica é a manutenção de um mercado lucrativo com a produção de medicamentos de mesmo princípio ativo não inéditos no País. Afinal, ampliar o uso de um medicamento já aprovado significa reduzir custos e ser tão rentável quanto desenvolver um medicamento totalmente novo.

Assim, após as agências reguladoras aprovarem um novo medicamento, é comum as empresas detentoras do registro submeterem uma petição pós-registro contendo novos dados que demonstram segurança e eficácia do mesmo produto, com o intuito de incluir uma nova indicação terapêutica ou ampliar o uso para diferentes populações de pacientes. Nos Estados Unidos, por exemplo, este tipo de petição é conhecido como “efficacy supplements”.



## SINTÉTICOS: INOVAÇÃO INCREMENTAL - PERÍODO: JAN 2014 A DEZ 2017

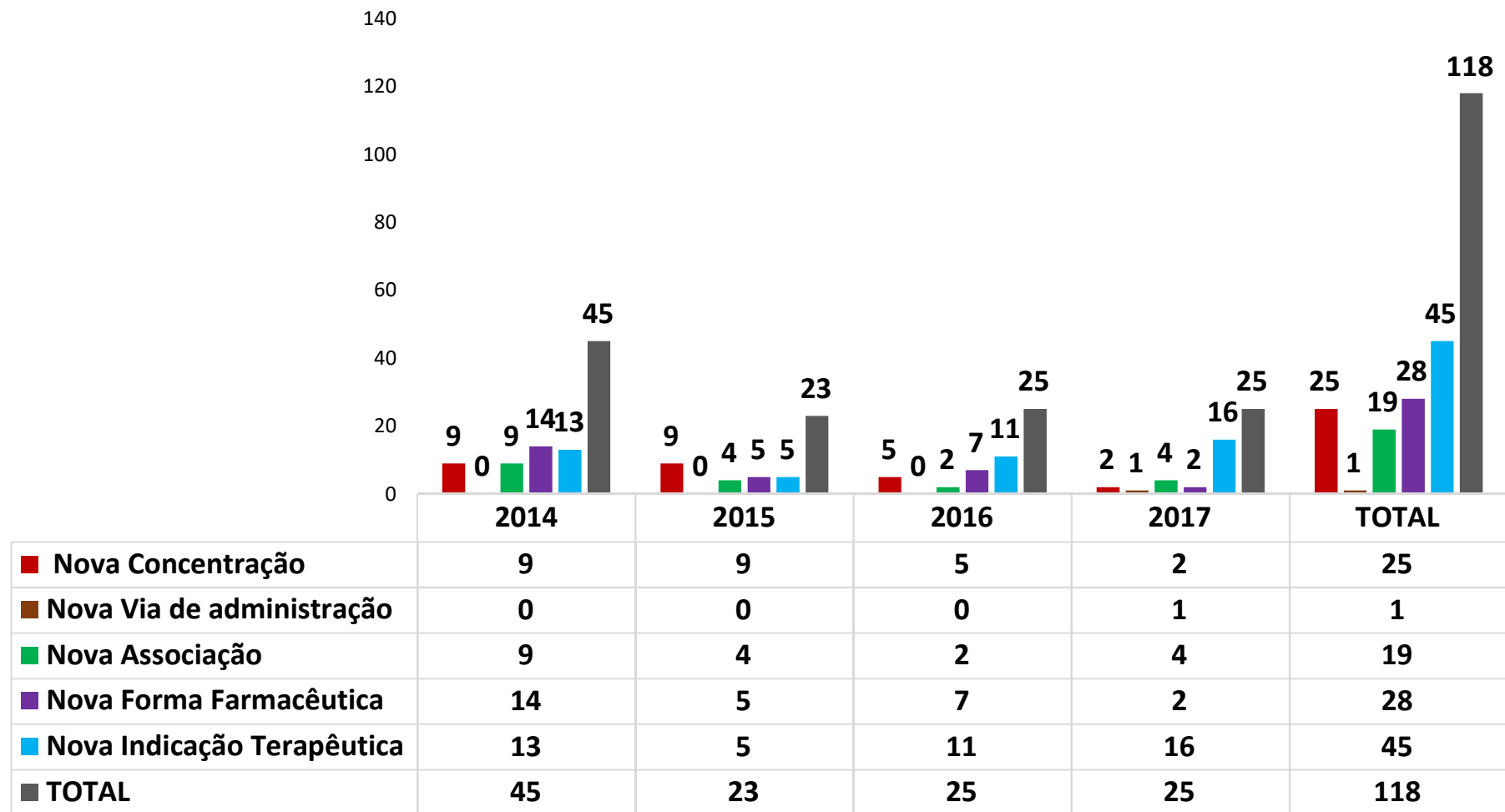


Gráfico 9: Inovação incremental - medicamentos sintéticos - ANVISA

Fonte: Elaboração própria

## BIOLÓGICOS: INOVAÇÃO INCREMENTAL - PERÍODO: JAN 2014 A DEZ 2017

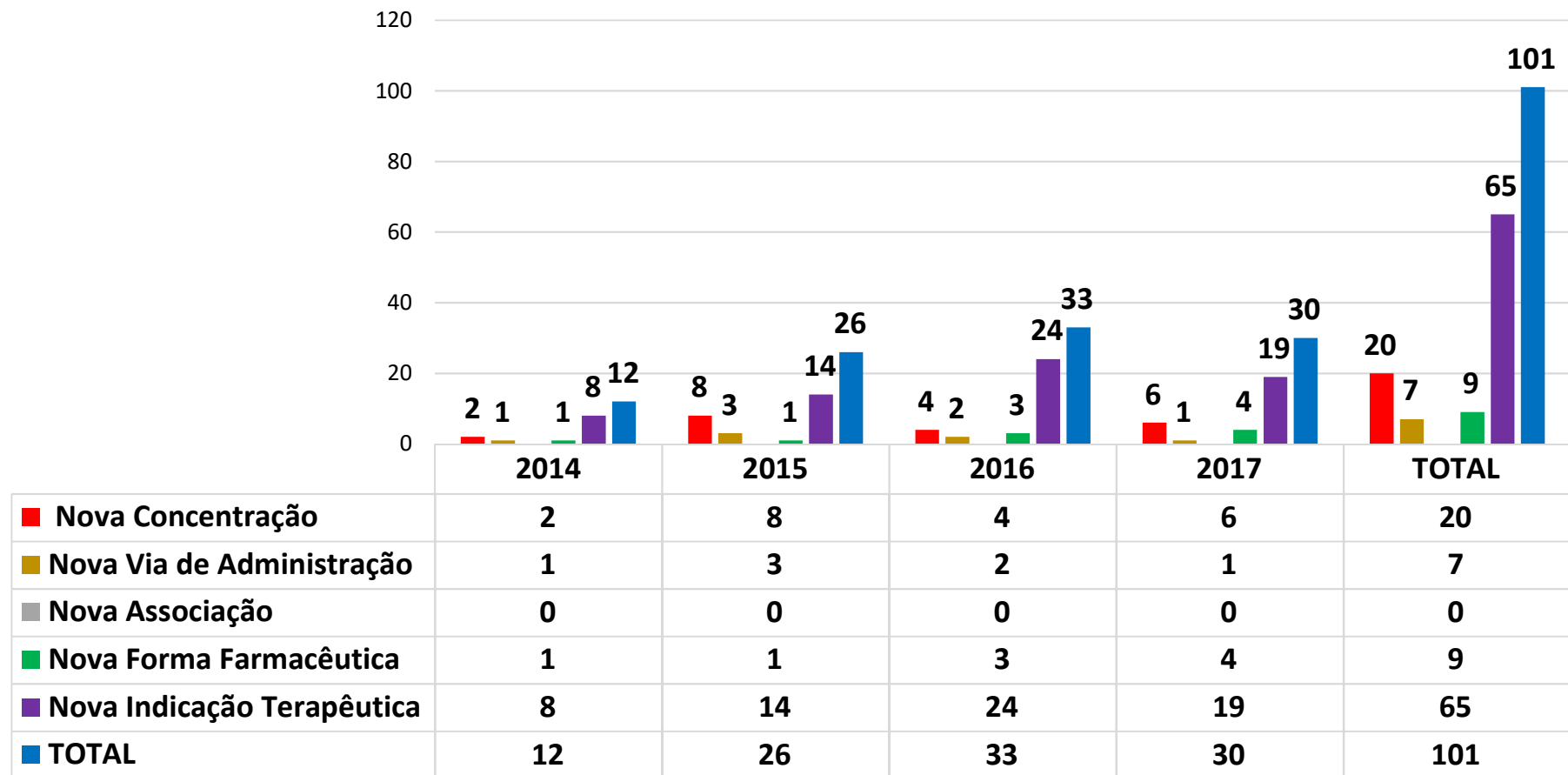


Gráfico 10: Inovação incremental - medicamentos biológicos - ANVISA  
 Fonte: Elaboração própria

Com relação aos medicamentos novos e biológicos destinados ao tratamento de doenças raras, é importante ressaltar que não há transparência por parte da ANVISA no que diz respeito a disponibilização de uma listagem única que possibilite a sociedade obter conhecimento de todos os medicamentos órfãos registrados no país, incluindo a indicação terapêutica de cada um deles. Assim, o paciente acometido por uma doença rara não tem fácil acesso a estas informações e precisam recorrer aos profissionais da saúde, *sites* de banco de dados, e até mesmo associações de apoio para pacientes com doenças raras.

Desse modo, para que fosse possível identificar os medicamentos órfãos registrados no período supramencionado, foi realizada uma pesquisa nas bulas dos medicamentos e na Base Técnica Científica da ANVISA com o objetivo de conhecer a indicação terapêutica aprovada e confrontá-las com àquelas aprovadas na EMA e FDA. Ressalta-se que a grande maioria dos medicamentos órfãos registrados a partir do segundo semestre de 2018 ainda não estão sendo comercializados e, por conseguinte, a bula não está disponível para consulta e tão pouco o parecer técnico de aprovação emitido pela ANVISA. Desse modo, o conhecimento das indicações terapêuticas aprovadas no Brasil fica prejudicadas, haja vista à ausência de fonte alternativa para pesquisa. Por esta razão, o presente estudo limitou-se a pesquisar os medicamentos órfãos aprovados até dezembro de 2017.

Anualmente, a ANVISA publica o relatório de atividades com o propósito de fornecer à sociedade informações referentes aos atos realizados durante àquele período. A partir do relatório de atividades 2016, publicado em 2017, a ANVISA passou a fornecer dados sobre as doenças raras, tais como nome e indicação terapêutica dos medicamentos aprovados. Desse modo, os dados disponibilizados nos relatórios 2016 e 2017 foram utilizados neste estudo, visto serem dados oficiais emitidos pela Agência. Vale ressaltar que os relatórios de atividade da ANVISA publicados em 2015 e 2016 não trazem dados referente às doenças raras. Assim, não há informação oficial da Agência sobre o volume de medicamentos órfãos registrados em 2014.

Segundo dados do relatório de atividades anual da ANVISA – 2016, publicado em 2017, entre os anos de 2015 e 2016 foram registrados 10 medicamentos novos indicados para o tratamento de doenças raras, sendo seis medicamentos sintéticos e quatro medicamentos biológicos. Além disso, os dados do relatório de atividades anual da ANVISA – 2017, publicado em 2018, revela que em 2017 foram aprovados

11 novos medicamentos para o tratamento de doenças raras, sendo cinco medicamentos biológicos e seis medicamentos sintéticos. Assim, as informações dos medicamentos aprovados pela Agência, tais como, nome da substância ativa, nome comercial do medicamento, nome da empresa detentora do registro, ano de publicação e indicação terapêutica, estão apresentadas no Quadro 27.

SUBSTÂNCIA ATIVA	NOME COMERCIAL	PETIÇÃO	ANO DE APROVAÇÃO	EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA <sup>80</sup>
riociguate	Adempas	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2015	Bayer S.A	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
Fosfato de ruxolitinibe	Jakavi	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2015	Novartis Biociências S.A.	mielofibrose
ibrutinibe	Imbruvica	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2015	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	Linfoma linfocítico de células pequenas células
axitinibe	Inlyta	1458 medicamento novo - registro de medicamento novo	2015	Laboratórios Pfizer Ltda	Carcinoma de células renais (RCC) avançado
imunoglobulina humana	Hizentra	10370 - produto biológico - registro de produto pela via de desenvolvimento individual	2015	CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda	Terapia de reposição em adultos e crianças com síndromes de imunodeficiência
siltuximabe	Sylvant	1528 - produto biológico - registro de produto novo	2015	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	Doença de Castleman Multicêntrica (DCM)
pirfenidona	Esbriet	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2016	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	fibrose pulmonar idiopática

Quadro 27: Medicamentos órfãos aprovados no período de 2015 a 2017  
 Fonte: Elaborado a partir do relatório de atividades da ANVISA 2016 e 2017

<sup>80</sup> Conforme bula do profissional da saúde disponível no bulário eletrônico da ANVISA: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)

SUBSTÂNCIA ATIVA	NOME COMERCIAL	PETIÇÃO	ANO DE APROVAÇÃO	EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA <sup>81</sup>
carfilzomibe	Kyprolis	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2016	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda	mieloma múltiplo recidivado ou refratário
alfaeftrenonacogue	Elprolix	1528 Produto biológico – Registro de produto novo	2016	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda	Hemofilia B (deficiência congênita de fator IX de coagulação)
evolcumabe	Repatha	1528 - produto biológico - registro de produto novo	2016	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda	Hipercolesterolemia e dislipidemia mista Hipercolesterolemia familiar homozigótica
Alfasebelipase	Kanuma	1528 - produto biológico - registro de produto novo	2017	Alexion farmacêutica Brasil importação e distribuição de produtos e serviços de administração	Deficiência de lipase ácida lisossomal
Alfa-asfotase	Strensiq	1528 - produto biológico - registro de produto novo	2017	Alexion farmacêutica Brasil importação e distribuição de produtos e serviços de administração	Hipofosfatase de início perinatal, infantil e juvenil
Eculizumabe	Soliris	1528 - produto biológico - registro de produto novo	2017	Alexion farmacêutica Brasil importação e distribuição de produtos e serviços de administração	Hemoglobinúria paroxística noturna Síndrome hemolítico-urêmica atípica
Pegaspase	Oncaspar	1528 - produto biológico - registro de produto novo	2017	Baxalta Brasil Biociência Ltda	Leucemia linfoblástica aguda (LLA), em crianças e adultos
Durvalumabe	Imfinzi	1528 - produto biológico - registro de produto novo	2017	Astrazeneca do Brasil Ltda.	Carcinoma urotelial (câncer de bexiga) localmente avançado ou metastático.

Quadro 27 - continuação: Medicamentos órfãos aprovados no período de 2015 a 2017  
Fonte: Elaborado a partir do relatório de atividades da ANVISA 2016 e 2017

<sup>81</sup> Conforme bula do profissional da saúde disponível no bulário eletrônico da ANVISA: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)

SUBSTÂNCIA ATIVA	NOME COMERCIAL	PETIÇÃO	ANO DE APROVAÇÃO	EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA <sup>82</sup>
Hemitartarato de eliglustate	Cerdelga	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2017	Genzyme do Brasil Ltda.	Doença de Gaucher
Nusinersena	Spinraza	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2017	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.	Atrofia muscular espinhal 5q (AME)
Olaparibe	Lynparza	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2017	Astrazeneca do Brasil Ltda.	Carcinoma de ovário
Paclitaxel	Abraxane	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2017	Celgene Brasil produtos farmacêuticos Ltda.	Adenocarcinoma de pâncreas metastático
Pamoato de pasireotida	Signifor Ip	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2017	Novartis Biociências S.A	Acromegalia
Lenalidomida	Revlimid	10464 medicamento novo - registro eletrônico de medicamento novo	2017	Celgene Brasil produtos farmacêuticos Ltda.	Síndrome mielodisplásica (SMD) Mieloma múltiplo (MM) (em combinação com dexametasona)

Quadro 27 - continuação: Medicamentos órfãos aprovados no período de 2015 a 2017  
Fonte: Elaborado a partir do relatório de atividades da ANVISA 2016 e 2017

A comparação entre os dados da ANVISA extraídos dos relatórios de atividades da Agência e os dados obtidos na presente pesquisa, evidencia algumas diferenças quanto a quantidade de medicamentos declarados órfãos. De acordo com o Gráfico 11, um total de 23 registros de medicamentos novos (sintéticos) destinados a tratar algum tipo de doença rara foram identificados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018. Adicionalmente, o Gráfico 12 mostra que 25 registros de medicamentos biológicos novos foram concedidos no mesmo período.

<sup>82</sup> Conforme bula do profissional da saúde disponível no bulário eletrônico da ANVISA: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)

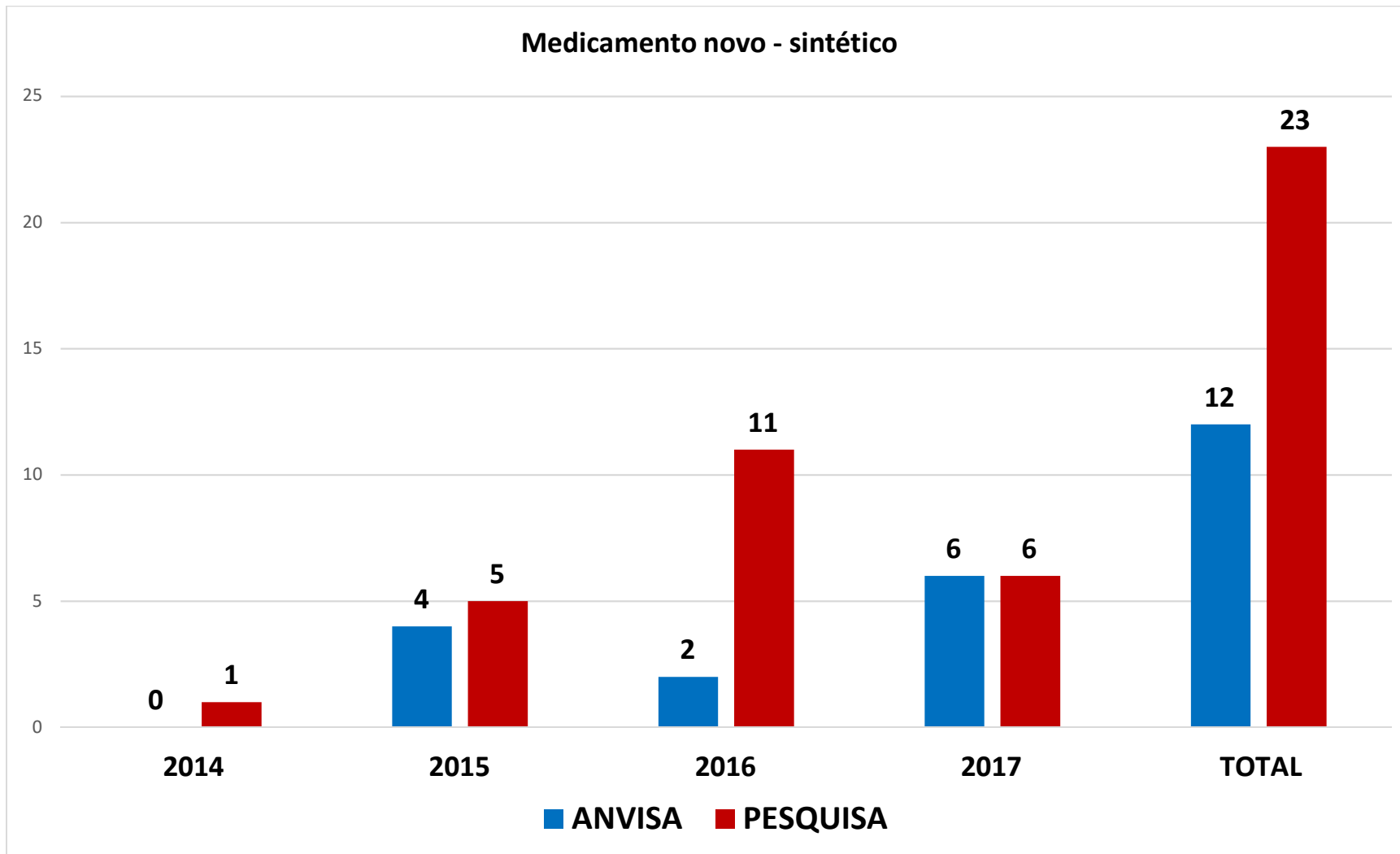


Gráfico 11: Medicamentos órfãos ANVISA *versus* pesquisa - Sintéticos  
 Fonte: elaboração própria

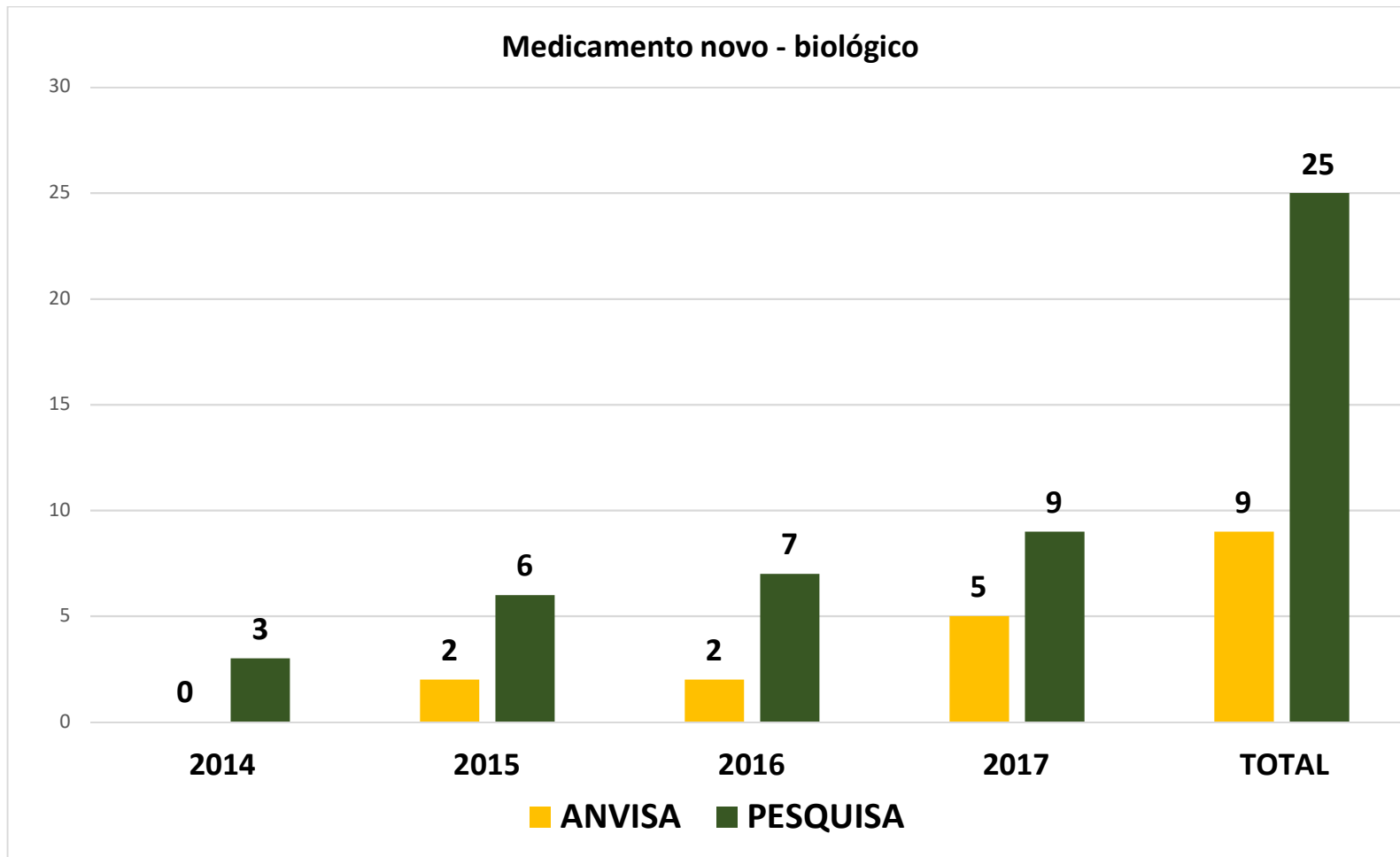


Gráfico 12: Medicamentos órfãos ANVISA versus pesquisa - Biológicos  
 Fonte: elaboração própria



Em face aos dados apresentados, observa-se que no ano de 2015 o relatório de atividades da ANVISA descreve que apenas seis medicamentos órfãos foram registrados. No entanto, a pesquisa revelou que no mesmo ano foram concedidos 11 registros de medicamentos órfãos. Em 2016 e 2017 também houve dados conflitantes, haja vista que a Agência afirma que concedeu quatro registros de medicamentos em 2016 e 11 em 2017, enquanto que a pesquisa reconheceu 18 medicamentos para tratar doenças raras em 2016 e 15 em 2017. Ao avaliar a causa desta inconsonância, notou-se algumas peculiaridades que estão detalhadas nos parágrafos a seguir.

Com relação ao medicamento Inlyta (axitinibe) aprovado em 2015, a ANVISA o elegeu como medicamento órfão. Contudo, o mesmo não está na listagem de medicamentos órfãos da FDA e EMA, visto que o detentor do registro, Laboratórios Pfizer Ltda., solicitou o cancelamento da designação de medicamento órfão no momento da concessão do registro sanitário. Assim, o mesmo não foi considerado nesta pesquisa como medicamento órfão. Outro medicamento considerado pela ANVISA como órfão é o Imfinzi (durvalumabe), aprovado em 2017 e indicado para carcinoma urotelial e câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). Todavia, o Imfinzi não se encontra na lista de medicamento órfãos designados da FDA e EMA. Assim, apesar da ANVISA considera-lo um medicamento destinado para tratar doença rara (carcinoma urotelial), o mesmo não foi considerado neste estudo. Do mesmo modo, o medicamento biológico Hizentra (imunoglobulina humana) não foi considerado no estudo, pois o registro foi concedido pela via de desenvolvimento individual. Vale lembrar que o presente estudo considerou apenas os registros de medicamentos sintéticos e biológicos novos caracterizados por àqueles medicamentos que possuem moléculas inéditas no país e que foram designados órfãos pela FDA ou EMA.

A listagem dos medicamentos órfãos identificados no presente estudo com a descrição do nome da empresa fabricante, ano de aprovação, bem como, a indicação terapêutica encontra-se apresentada no Quadro 28 e Quadro 29.

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Inibidor de c1 esterase derivado de plasma humano	Berinerit	(1528: PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	13/01/2014	CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.	CSL Behring GmbH Marburg – Alemanha	Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).
Brentuximabe vedotina	Adcetris	(1528: PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	01/09/2014	Takeda Pharma Ltda.	BSP Pharmaceuticals S.P.A Via Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo) 04013 Latina (LT) – Itália  Pierre Fabre Medicament Production Aquitaine Pharm International 2 50 Chemin de Mazerolles Idron, 64320 – França	linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário
Alfaelossulfase	Vimizim	(1528: PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	08/12/2014	Biomarin Brasil Farmacêutica Ltda.	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Ravensburg, Alemanha	Mucopolissacaridose tipo IVA Síndrome de Morquio A
Ofatumumabe	Arzerra	(1528: PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	16/03/2015	Novartis Biociências S.A.	Glaxo Operations UK Limited, Barnard Castle, Reino Unido	leucemia linfocítica crônica (LLC)

Quadro 28: Medicamentos órfãos biológicos aprovados no período de 2014 a 2017  
Fonte: Elaboração própria

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Obinutuzumabe	Gazyva	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	23/03/2015	Produtos Químicos e Farmacêuticos S.A. Roche	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha	Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)
Romiplostim	Nplate	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	13/04/2015	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda	Patheon Itália S.p.A Monza-Itália	Púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) crônica (PTI)
Siltuximabe	Sylvant	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	25/05/2015	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	Cilag AGSchaffhausen-Suíça	Doença de Castleman Multicêntrica (DCM) que são negativos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e negativos para o herpesvírus-8 humano (HHV-8).
Alfamorcocogúe	Xyntha	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	08/09/2015	Laboratórios Pfizer Ltda.	Wyeth Farma, S.A. Madri - Espanha	Hemofilia A
Filgrastim	Granulokine	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	28/12/2015	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.	Amgen Manufacturing Limited Juncos - Porto Rico	Indicado para redução na duração de neutropenia e redução na incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para malignidades (exceto leucemia mieloide crônica e síndrome mielodisplásica) e para redução na duração de neutropenia em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea considerados em risco elevado de neutropenia grave prolongada.

Quadro 28 - continuação: Medicamentos órfãos biológicos aprovados no período de 2014 a 2017  
Fonte: Elaboração própria

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Ramucirumabe	Cyramza	1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	22/02/2016	Eli Lilly do Brasil Ltda.	Eli Lilly do Brasil Ltda Indianópolis – EUA	Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançado
alfaeftrenonacogue	Elprolix	1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	22/02/2016	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Langenargen, Alemanha	Hemofilia B (deficiência congênita de fator IX de coagulação)
Nivolumabe	Opdivo	1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	04/04/2016	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.	Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras NuevasManati - Porto Rico - EUA	Melanoma avançado e câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático
Evolocumabe	Repatha	1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	18/04/2016	Amgen Biotecnologia do Brasi	Amgen Manufacturing Limited–Juncos, Porto Rico	Hipercolesterolemia e dislipidemia mista Hipercolesterolemia familiar homozigótica
Denosumabe	Xgeva	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	23/03/2016	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda	Amgen Manufacturing LimitedJuncos – Porto Rico	Hipercalemia associada à malignidade refratária a bisfosfonato intravenoso.
Alfaefmorococogue	Eloctate	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	22/08/2016	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha	Hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII)
Pembrolizumabe	Keytruda	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	03/10/2016	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.	MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)Carlow, Irlanda	Melanoma Câncer de pulmão de células não pequenas Carcinoma urotelial adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente

Quadro 28 - continuação: Medicamentos órfãos biológicos aprovados no período de 2014 a 2017

Fonte: Elaboração própria

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Daratumumabe	Dalinvi	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	30/01/2017	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Ravensburg-Alemanha	Mieloma múltiplo
Eculizumabe	Soliris	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	13/03/2017	Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda.	1. Alexion Pharma Internacional Operations Unlimited Company, Athlone, Irlanda 2. Lonza Biologics Tuas, Tuas, Singapura 3. Lonza Biologics Porriño, Porriño, Espanha 4. Patheon Manufacturing Services, Greenville, Estados Unidos 5. Patheon Italia S.p.A., Monza, Itália 6. Patheon Italia S.p.A., Ferentino, Itália	Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).  Síndrome hemolítico urêmica atípica
Idarucizumabe	Praxbind	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	17/04/2017	Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Biberach an der Riss - Alemanha	RAXBIND é um agente reversor específico da dabigatrana e é indicado para pacientes tratados com Pradaxa® (etexilato de dabigatrana) nos casos em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes de Pradaxa®, como em cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com ameaça à vida.

Quadro 28 - continuação: Medicamentos órfãos biológicos aprovados no período de 2014 a 2017  
Fonte: Elaboração própria

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Blinatumomabe	Blinicyto	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	17/04/2017	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KGBiberach – Alemanha	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linhagem B recidivada ou refratária
Pegaspargase	Oncaspar	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	12/06/2017	Shire Farmacêutica Brasil Ltda.	Exelead, Inc. Indianapolis, EUA	Leucemia linfoblástica aguda (LLA).
Alfa- asfotase	Strensiq	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	17/07/2017	Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda	Ajinomoto Althea Inc., San Diego, CA, Estados Unidos da América	Hipofosfatasia (HPP) de início perinatal/infantil e juvenil
Alfassebelipase	Kanuma	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	16/10/2017	Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda	Patheon Italia S.p.A., Ferentino, Itália Baxter Oncology GmbH Halle/Westfalen Alemanha	Deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL).
Elotuzumabe	Empliciti	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	18/12/2017	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.	Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability CompanyBo. Tierras Nuevas, Rt 686 Km 2,3 Manati - Porto Rico - EUA	Mieloma múltiplo
Olaratumabe	Lartruvo	(1528:PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo)	26/12/2017	Eli Lilly do Brasil Ltda.	Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA	Sarcoma de partes moles avançado
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>					

Quadro 28 - continuação: Medicamentos órfãos biológicos aprovados no período de 2014 a 2017  
Fonte: Elaboração própria

**MEDICAMENTOS SINTÉTICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Tacrolimo	Prograf	1458:MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	22/12/2014	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.	Astellas Ireland Co. Ltd. Killorglin – Co. Kerry – Irlanda	profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos à transplantes alogênicos de fígado e rins
Ibrutinibe	Imbruvica	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	27/07/2015	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	Catalent Clinical Trials Supplies LLC Kansas City-EUA	- Linfoma de célula do manto (LCM). -Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).
Riocigrate	Adempas	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	05/10/2015	Bayer S.A.	Bayer AG Leverkusen Alemanha	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS):
Esilato de nintedanibe	Ofev	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	26/10/2015	Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.	Catalent Germany Eberbach GmbH Eberbach - Alemanha	Fibrose pulmonar idiopática (FPI)
Fosfato de ruxolitinibe	Jakavi	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	26/10/2015	Novartis Biociências S.A.	Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça	Mielofibrose
Regorafenibe monoidratado	Stivarga	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	28/12/2015	Bayer S.A.	Bayer AG Leverkusen Alemanha	Tumores estomacais gastrintestinais (GIST) metastáticos.
Mesilato de dafrafenibe	Tafinlar	1458:MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	11/01/2016	Novartis Biociências S.A	GlaxoSmithKline Inc.- Ontario, Canadá ou Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido	Melanoma metastático ou irresssecáve

Quadro 29: Medicamentos órfãos sintéticos aprovados no período de 2014 a 2017

Fonte: Elaboração própria

**MEDICAMENTOS SINTÉTICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Crizotinibe	Xalkori	1458:MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	10/02/2016	Laboratórios Pfizer Ltda.	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte FreiburgFreiburg - Alemanha	câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK)
Dimaleato de afatinibe	Giotrif	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	29/02/2016	Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KGIngelheim am Rhein, Alemanha	Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático
Hemifumarato de cobimetinibe	Cotellic	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	11/04/2016	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia	Melanoma positivo para mutações BRAF V600 irressecável ou metastático.
Carfizolmibe	Kyprolis	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	13/06/2016	Amgen Biotecnologia do BrasilLtda.	Patheon Manufacturing Services LLC Greenville – Estados Unidos da América Ou Baxter Oncology GmbHHalle/Westfalen- Alemanha	Mieloma múltiplo recidivado
Pirfenidona	Esbriet	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	13/06/2016	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	Catalent Pharma Solutions, LLC - Winchester, Estados Unidos	Fibrose pulmonar idiopática (FPI).
Diaspartato de pasireotida	Upelior	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	11/07/2016	Novartis Biociências S.A	Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça	Doença de Cushing
Mesilato de lenvatinibe	Lenvima	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	22/08/2016	United Medical Ltda	Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canadá	Carcinoma diferenciado da tireoide

Quadro 29 - continuação: Medicamentos órfãos sintéticos aprovados no período de 2014 a 2017

Fonte: Elaboração própria



**MEDICAMENTOS SINTÉTICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Macitentan	Opsumit	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	15/08/2016	Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda	Patheon Itália S. p. A. Viale GB Stucchi 110, 209000 Monza (MB), Itália	Hipertensão arterial pulmonar
Rufinamida	Inovelon	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	29/06/2016	Esai Laboratórios Ltda., São Paulo (SP) <sup>1</sup>	Bushu Pharmaceuticals Limited localizada no Japão	Convulsões associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em crianças acima de 4 anos de idade e com mais de 18kg e em adultos.
Dimetilsulfóxido de trametinibe	Mekinist	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	12/12/2016	Novartis Biociências S. A	GlaxoSmithKline Manufacturing SpA, Parma, Itália.	Melanoma não ressecável ou metastático
Olaparibe	Lynparza	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	16/01/2017	AstraZeneca do Brasil Ltda.	Patheon Pharmaceuticals Inc. – Cincinnati – Ohio – EUA	Carcinoma de ovário seroso de alto grau (grau 2 ou maior) recidivado, incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário,
Hemitartarato de Eliglustate	Cerdelga	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	13/03/2017	Genzyme do Brasil Ltda.	Genzyme Ireland Ltd IDA Industrial Park Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda	Doença de Gaucher tipo 1
Paclitaxel	Abraxane	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	10/04/2017	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.	Abraxis BioScience, LLC, Phoenix, EUA	Adenocarcinoma de pâncreas metastático
Pamoato de pasireotida	Signifor	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	24/04/2017	Novartis Biociências S.A.	Novartis Pharma AG, Basel –Suíça e Synergy Health Däniken AG, Suíça.	Acromegalia

Quadro 29 - continuação: Medicamentos órfãos sintéticos aprovados no período de 2014 a 2017

Fonte: Elaboração própria

**MEDICAMENTOS SINTÉTICOS  
DOENÇAS RARAS**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>PETIÇÃO</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO</b>	<b>EMPRESA FABRICANTE</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>
Nusinersena	Spinraza	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	28/08/2017	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda	Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG - Langenargen, AlemanhaOu Patheon Itália S.P.A - Ferentino, Itália	Atrofia Muscular Espinhal
Lenalidomida	Revlimid	10464:MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	26/12/2017	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.	Celgene International Sàrl, Boudry, Suíça.	Mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>					

\*1 O registro do medicamento foi transferido para a empresa United Medical Ltda em 25/06/2018. No momento a bula do medicamento não está disponível para consulta no site da ANVISA, que é um sinal de que o medicamento não sendo comercializado.

Quadro 29 - continuação: Medicamentos órfãos sintéticos aprovados no período de 2014 a 2017  
Fonte: Elaboração própria

Ao contrário da ANVISA, no site da FDA é possível pesquisar todos os medicamentos órfãos designados e aprovados desde 1983 e realizar filtros como por exemplo, data de aprovação do registro, indicação terapêutica aprovada em bula, etc. Além disso, as informações podem ser extraídas por meio de uma planilha de Excel favorecendo a utilização dos dados. No que se refere à EMA, a data dos registros e das designações são disponibilizadas no sítio eletrônico da Agência por meio do *Register of designated Orphan Medicinal Products*.

Desde que a Lei de Medicamentos órfãos passou a vigorar nos Estados Unidos, a FDA aprovou 764 tratamentos para doenças raras, sendo que no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017 foram concedidos 220 registros de medicamentos órfãos (Gráfico 13).

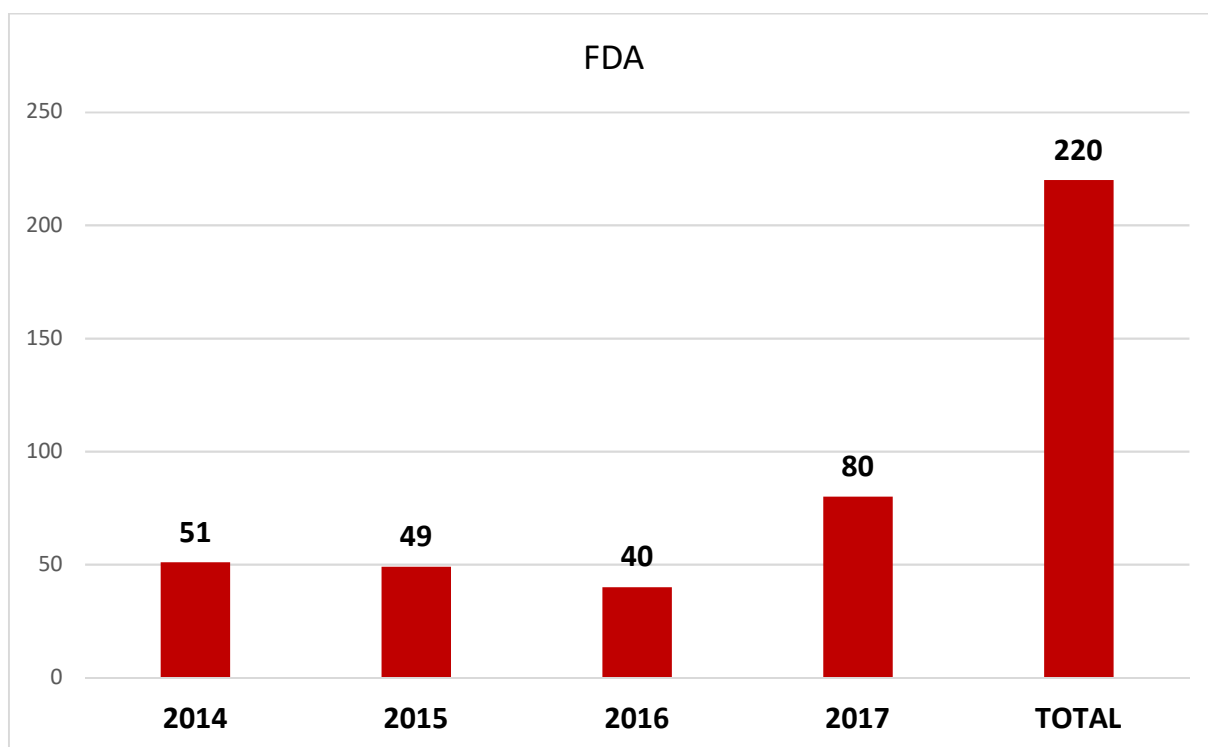


Gráfico 13: Medicamentos órfãos aprovados pela FDA  
Fonte: elaboração própria

Com relação à Agência Europeia de Medicamentos, o Gráfico 14 revela que do ano 2000 até 2018 foram concedidos 139 registros de medicamentos órfãos. No período definido para este estudo foram concedidos 68 registros.

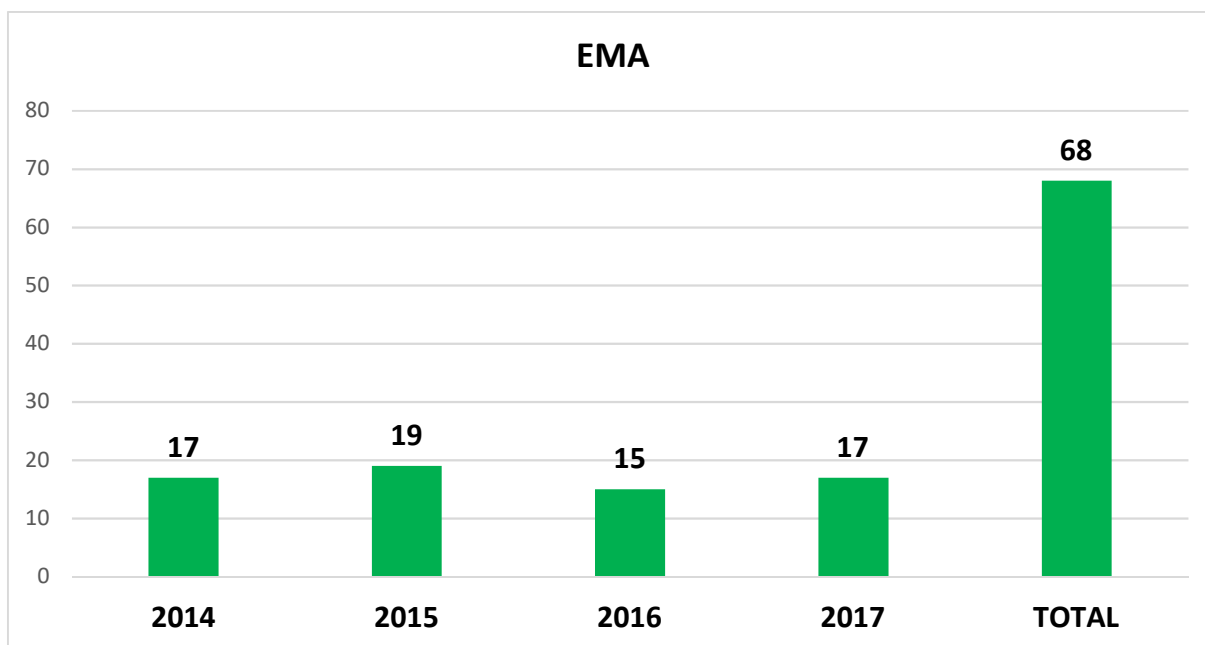


Gráfico 14: Medicamentos órfãos aprovados pela EMA  
 Fonte: elaboração própria

Faz-se necessário elucidar que a lista de medicamentos órfãos designados e aprovados pela FDA e EMA apresenta tanto os dados referentes aos registros de medicamentos órfãos classificados como novos, quanto dados sobre medicamentos aprovados por meio de inovação incremental, como por exemplo, nova indicação terapêutica. Desse modo, a listagem não fornece informações sobre a classificação dos medicamentos novos registrados, incluindo, inclusive, os medicamentos denominados *me too*, que são versões modificadas de produtos já comercializados.

Ressalta-se que para o Brasil, as aprovações de nova indicação terapêutica não foram integradas à pesquisa no que tange a verificação da indicação para doença rara. Portanto, os resultados apresentados referem-se única e exclusivamente aos registros concedidos para as categorias de medicamento novo e produto biológico novo, respectivamente.

Levando-se em conta os dados apresentados, nota-se que no mesmo período os EUA aprovaram um volume maior de medicamentos órfãos quando comparado à EMA. Em virtude do que foi mencionado, há que se considerar que a FDA é o órgão sanitário mais antigo dentre os que foram analisados e nos últimos anos os pesquisadores nos Estados Unidos fizeram progressos consideráveis na busca de maneiras de diagnosticar, tratar e até mesmo prevenir uma variedade de doenças raras. No entanto, ainda assim, há muito a fazer, já que não há tratamentos para a grande maioria das doenças raras.

O Instituto Nacional de Saúde (NIH)<sup>83</sup> lançou um programa terapêutico para Doenças Raras e Doenças Negligenciadas (TRND)<sup>84</sup>, com o objetivo de criar um *pipeline* de pesquisa integrado e assim iniciar o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças raras e negligenciadas. O escritório de pesquisa de doenças raras do Instituto Nacional de Saúde, é responsável por supervisionar e administrar o TRND. Segundo o NIH (2018), o programa TRND foi designado para encorajar e acelerar o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças com necessidades médicas não atendidas. Além disso, o TRND estimula as colaborações para pesquisa de desenvolvimento terapêutico entre os cientistas do NIH e acadêmicos, organizações sem fins lucrativos, empresas farmacêuticas e de biotecnologias que trabalham em doença raras e negligenciadas. Adicionalmente, o programa fornece conhecimentos e recursos, trabalho com parceiros de pesquisa para movimentar a terapêutica por meio de testes pré-clínicos, incluindo planejamento de ensaios clínicos e submissão de registro de novo medicamento na FDA. Estes esforços tornam o produto mais atraente para a doação por parceiros comerciais externos.

Segundo o relatório da FDA intitulado “2018 New Drug Therapy Approval”, em 2018 foram aprovados 59 medicamentos novos (Gráfico 15), incluindo sintéticos e biológicos, conhecidos como “novel drugs”. Estes produtos normalmente são inovações que servem para tratar necessidades médicas não atendidas, cuja substância ativa nunca foi aprovada previamente pela FDA.

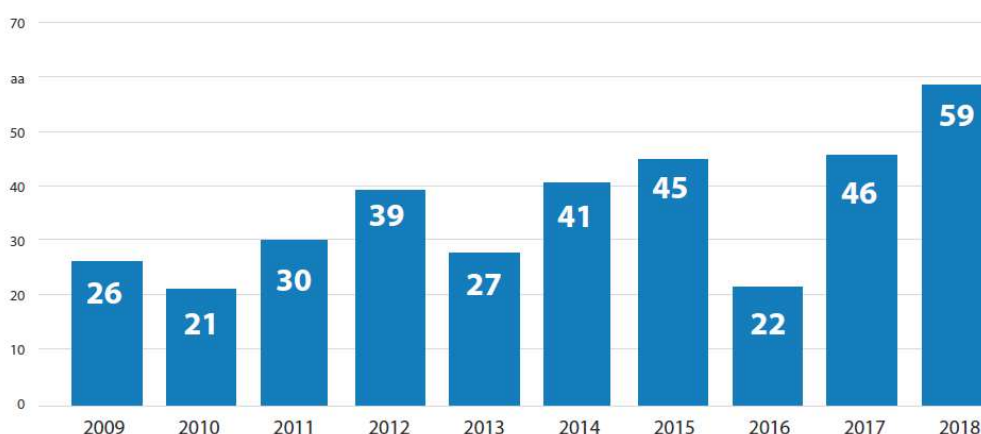


Gráfico 15: Número de aprovação de medicamentos novos na FDA  
Fonte: 2018, New drug therapy approvals

<sup>83</sup> NIH: National Institute of Health

<sup>84</sup> TRND: Therapeutics for Rare and Neglected Diseases

Dos 59 medicamentos aprovados, 19 foram identificados como “first-in-class”, ou seja, medicamentos que possuem mecanismo de ação diferente das terapias já existentes. Além disso, conforme apresentado no Gráfico 16, 58% dos medicamentos aprovados em 2018 possuem indicação para doença órfã, correspondendo a 34 medicamentos.

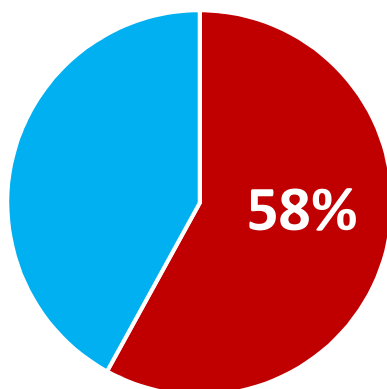


Gráfico 16: Medicamentos órfãos (*Novel drugs*) aprovados em 2018 pela FDA  
Fonte: 2018, New drug therapy approvals

Este resultado chama a atenção, pois comparado aos Estados Unidos e Europa nota-se que o Brasil ocupa baixas posições quando o assunto é inovação. Embora o Brasil possua indústrias de fabricação de medicamento bastante desenvolvidas, sua capacidade tecnológica para gerar inovação é precária. Além disso, observa-se que todos os medicamentos novos (sintéticos e biológicos) apresentados nos Quadros 41 e 42 são importados, o que revela que o Brasil é um país pouco inovador e totalmente dependente da tecnologia farmacêutica externa. Pela observação dos aspectos analisados conclui-se que a falta de incentivos fiscais para que se desenvolvam pesquisas no Brasil, os riscos econômicos excessivos e os elevados custos da inovação têm contribuído para o escasso investimento do setor privado em inovação no país.

## 7 CONCLUSÃO

As normas brasileiras que tratam do registro de medicamento novo, medicamento biológico e procedimento especial para anuência de medicamentos órfãos não estão totalmente harmonizadas entre si. Embora as normas regulatórias brasileiras estejam cada vez mais harmonizadas com o mercado internacional, observa-se uma necessidade de revisão dos atos normativos elaborados pela ANVISA. A harmonização dos requerimentos visa aprimorar a qualidade regulatória e assim reforçar a competitividade global e a prosperidade da economia brasileira, não obstante a melhoria da saúde de suas populações.

Os resultados também evidenciaram uma redução dos prazos legais para avaliação do dossiê de registro no Brasil. Desde a publicação da Lei 13.411, a ANVISA tem adotado estratégias para aumentar a eficiência da análise do processo de registro de medicamentos e, assim, atender aos prazos legais estipulados na Lei. Contudo, observa-se que tanto as normas regulatórias quanto o processo interno da Agência não foram atualizados. Isso mostra que o cumprimento dos prazos legais não deve ser tratado apenas com foco no aumento da meta de produtividade e consequente redução do tempo de análise.

Devido a maior qualidade e expectativa de vida, a expansão do mercado brasileiro e respectivo aumento da demanda por medicamentos, faz necessário que sejam tomadas ações imediatas a fim de garantir o cumprimento da Lei nos próximos anos. Desse modo, para que o dossiê de registro seja avaliado de forma eficaz sem comprometer a qualidade dos medicamentos que são colocados no mercado, é preciso que haja o aumento o corpo técnico da ANVISA, pois apesar de serem qualificados, não conseguem cumprir o prazo de execução das avaliações do dossiê no prazo estipulado pela Lei. Cabe destacar, que este prazo é considerado acima da média mundial. Além disso, sugere-se a revisão dos procedimentos administrativos da Agência e a desburocratização do procedimento de registro no país.

Tendo em vista os aspectos observados quanto ao procedimento para solicitação de designação órfã de medicamento, percebe-se uma similaridade entre os procedimentos adotados pela FDA e EMA. No entanto, nota-se diferenças quanto aos critérios considerados na determinação de um medicamento como órfão. Este fato se dá, em virtude, principalmente, da diferença relativa aos critérios de prevalência.

Adicionalmente, este estudo revelou um aumento expressivo do número de medicamentos órfãos aprovados, constatando-se que os mesmos têm auferido importância e destaque no mercado nacional e internacional. No geral, os medicamentos órfãos são altamente inovadores, especialmente quando comparados com as novas entidades moleculares de medicamentos não órfãos. Isso se deve ao fato da maioria dos medicamentos órfãos serem fabricados por meio de biotecnologia e tecnologia genética, fornecendo assim, boas expectativas para o desenvolvimento de medicamentos inovadores para tratar as doenças raras.

Ao contrário do Brasil, nos Estados Unidos e na Europa, há legislações de incentivo regulatório que favorecem a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos órfãos em vários países. Isto posto, a criação de um programa de incentivo à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos órfãos no Brasil deve ser priorizada de modo a atrair o interesse das empresas por meio de subsídios, tais como redução de impostos, isenção de taxas regulatórias, entre outras e, assim, ampliar a disponibilidade de novos medicamentos órfãos para o mercado.



## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AITH, F. et al. Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. *Revista de Direito Sanitário*, v. 15, n. 1, p. 10–39, 2014.

ALVIM, M. Luta pela vida, reforço da desigualdade ou gasto desenfreado? A difícil equação da judicialização da saúde. *BBC Brasil*, São Paulo. 29 set 2017. Disponível em: <http://www.bbc.com/portuguese/brasil-41395630>. Acesso em: 30 set 2017

AMARAL. I. P. F. Regulatory framework, market positioning and major development challenges and strategies. 2016. 103 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, 2016.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR. L. V. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de liberação de fármacos*. Tradução de Editorial Premier. 2000.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 25, de 16 de junho de 2011. Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 38, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, ANVISA, Brasília, DF , 13 Ago. 2013.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). *Manual para submissão de Programa de Uso Compassivo e Acesso Expandido*. Brasília. ANVISA. 1º ed. p. 21. 2016.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 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. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 204, de 28 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. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 255, de 10 de dezembro de 2018. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e dá outras providências. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Relatório de Atividades 2016. Brasília. p. 200, 2017a. Disponível em: <https://bit.ly/2sm3SRZ>. Acesso em: 25 set. 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Institucional. 2017b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/institucional>. Acesso em: 29 nov. 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Nova regra para análise de medicamentos inovadores. 2017c. Disponível em: <https://goo.gl/mVSs4m>. Acesso em: 08 dez 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Mais opções de tratamento. 2017d. Disponível em: <https://goo.gl/2TK1Ej>. Acesso em: 13 dezembro 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Nota de esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – revisada. 2017e. Disponível em: <https://bit.ly/2HpOkUe>. Acesso em: 05 jan. 2019.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2017. 3º ed. Brasília, 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Categorias de medicamentos. 2018a. Disponível em: <https://bit.ly/2qPgIFT>. Acesso em: 28 fev 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Regularização de produtos – Medicamentos. 2018b. Disponível em: <https://bit.ly/2Hq3zfl>. Acesso em: 28 fev 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Diretoria Colegiada. 2018c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/diretoria-colegiada>. Acesso em: 28 fev 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Quem é Quem. 2018d. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/quem-e-quem#GGMED>. Acesso em: 22 janeiro 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Conheça as formas de acesso a medicamentos em estudo. 2018e. Disponível em: <https://bit.ly/2Hwuyol>. Acesso em: 10 janeiro 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Doenças raras ganham regra específica para medicamento. 2018f. Disponível em: < <https://goo.gl/WNk2xY>>. Acesso em: 28 fev 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Medicamento com inovação diversa. 2018g. Disponível em: < <https://goo.gl/GSDNhP>>. Acesso em: 09 fev 2018

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). 2018h. Orientação de serviço nº 45 de 2018. v.1.0. 2018h. Disponível em: < <https://goo.gl/GSDNhP>>. Acesso em: 11 mar. 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A Anvisa e a falta de medicamentos para doenças raras. 2018i. Disponível em: <https://bit.ly/2VKHvFD>, Acesso em: 11 mar 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Nota de esclarecimento GGMed. 2018j. Disponível em: <https://bit.ly/2VO9ft0>. Acesso em: 11 mar 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Sistema de Peticionamento. 2018l. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/sistema-de-peticionamento>>. Acesso em: 24 fevereiro 2018.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Análise de impacto regulatório. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/analise-de-impacto-regulatorio>. Acesso em: 20 dezembro 2018.

ARAUJO, D. V. Limitações dos métodos de ATS para decisão de incorporação de tecnologias para doenças raras. EDIÇÃO ESPECIAL–DOENÇAS RARAS, p. 24, 2014.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. DA S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. Química nova, p. 679–688, 2009.

BARROS DA CUNHA, A. C.; SANTO, M.; GOULART, J. Educabilidade cognitiva de aluno com síndrome do X Frágil: um estudo de caso. Ciências & Cognição, v. 17, n. 1, p. 190–204, 2012.

BELTRAME, A. Ampliação do acesso a medicamentos de alto custo. Uma análise da política brasileira. Dissertação de Mestrado – Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2002.

BOY, R.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal Principle of protection and treatment of rare genetic diseases in Brazil: the case of lysosomal. Cad. Saúde Pública, v. 25, n. 6, p. 1276–1284, 2009.

BRASIL. Lei nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 Dez. 1973.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 Set. 1976.

BRASIL. Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 Jan. 1999. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Portaria nº 199, de 30 de Janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. . **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 Maio 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JUNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gazeta médica da Bahia*, v. 78, n. 1, 2008.

CARMO, A. C. M. DO; NOGUEIRA, E.; GRATIERI, T. Principais razões não técnicas para o indeferimento de registro de medicamentos em 2015. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, v. 5, n. 2, p. 127–140, 31 maio 2017.

CASTRO, R. R. A regulamentação sanitária de desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil: Inserção no cenário internacional. 2012, 115f. Dissertação de Mestrado - Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2012.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. Cadernos de Saúde Pública, v. 25, p. 1839–1849, 2009.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). Entenda a CONITEC. 2015. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>>. Acesso em: 13 fev. 2018.

COSTA, E. A. Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde. São Paulo, Hucitec, Sociedade Brasileira de Medicamentos, p. 460, 1999.

COSTA, E. A. Vigilância sanitária: temas para debate. Salvador, EDUFBA, p. 237, 2009. Disponível em: <https://bit.ly/2VPSfSU>. Acesso em 08 Janeiro 2017.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. Fundamentos da vigilância sanitária, p. 15–40, 2000.

DE BOER, A. P.; BALDO, G.; GIUGLIANI, R. Pesquisa clínica e doenças raras: a situação no Brasil. J Bras. Econ. Saúde - Edição especial–doenças raras, v. 18, p. 17, 2014.

DE SETA, M. H; PEPE, V. L. E; OLIVEIRA, G, O. Gestão e vigilância sanitária: modos atuais do pensar e fazer. 1º ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2006.

DE SETA, M. H. A construção do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária: uma análise das relações intergovernamentais na perspectiva do federalismo. 2007, 188f. Tese de Doutorado - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. D. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. Cadernos de Saúde Pública, v. 28, n. 3, p. 479–489, 2012.

DOMINGUEZ, Bruno. Pessoas afetadas com doenças complexas e pouco conhecidas se mobilizam para viabilizar políticas públicas e combater preconceitos. Radis nº 149. Fev 2015. Disponível em: <https://bit.ly/2JQS96o>. Acesso em: 28 jan 2018.

EMA. About us. 2018a. Disponível em: <https://bit.ly/2w3fF8j>. Acesso em: 05 Ago. 2018.

EMA. Committees. 2018b. Disponível em: <https://bit.ly/2w68SKX>. Acesso em 10 ago. 2018

EMA. Committees. 2018c. Disponível em: <https://bit.ly/2HBLF8V>. Acesso em 10 ago. 2018

EMA. Applying for marketing authorisation: orphan medicines. 2018d. Disponível em: <https://bit.ly/2QdTTb9>. Acesso em: 05 Ago. 2018

EMA. Authorisation procedures - National authorisation procedures. 2018e. Disponível em: <https://bit.ly/2EdXp0r>. Acesso em: 17 set. 2018.

EMA. Overview of the EMA and the centralised procedure. 2018f. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=BY23Djg15rU>>. Acesso em: 15 set. 2018.

EMA. Pre-authorisation guidance. 2018g. Disponível em: <https://bit.ly/2VCmTu6>. Acesso em: 20 set. 2018.

EMA. Authorisation of medicines. 2018h. Disponível em: <https://bit.ly/2Qi5AMa>. Acesso em: 20 Set. 2018.

EMA. Accelerated assessment. 2018i. Disponível em: <https://bit.ly/2JRwbAu>. Acesso em: 30 set. 2018.

EMA. Community Register of orphan medicinal products. 2019a. Disponível em: <https://bit.ly/2Hs7DfC>. Acesso em: 05 jan. 2019.

EMA. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. 2019b. Disponível em: <https://bit.ly/2QdL3Ki>. Acesso em: 10 jan. 2019.

EMA. An agency of the European Union Marketing Authorisation Routes in the EU. 2019c. Disponível em: <https://bit.ly/30xImbA>. Acesso em: 11 Jan. 2019

EURORDIS. Promoção do desenvolvimento de medicamentos órfãos. 2018. Disponível em: <https://bit.ly/2Hrvdcm> . Acesso em: 20 dez. 2018

FDA. Office of Orphan Products Development. 2019a. Disponível em: <https://bit.ly/2WfmGS3>. Acesso em 07 janeiro 2019.

FDA. CBER offices & Divisions. 2018b. Disponível em: <https://bit.ly/2Q7vZOk>. Acesso em: 10 out. 2018.

FDA. Center for Drug Evaluation and Research. 2018c. Disponível em: <https://bit.ly/2WStFNU>. Acesso em: 12 out. 2018.

FDA. National Center for Toxicological Research. 2018d. Disponível em: <https://bit.ly/2VNcdhr>. Acesso em 12 out. 2018.

FDA. Office of Orphan Products Development. 2018e. Disponível em: <https://bit.ly/2WfmGS3>. Acesso em: 12 out. 2018.

FDA. Development & Approval Process (Drugs). 2018f. Disponível em: <https://bit.ly/2VzXDoc>. Acesso em: 21 out. 2018.

FDA. FDA's Drug Review Process: Continued. 2018g. Disponível em: <https://bit.ly/2HJiwse>. Acesso em: 30 out. 2018.

FDA. The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective. 2018h. Disponível em: <https://bit.ly/2WRgZHb>. Acesso em: 02 nov. 2018.

FDA. Rare Diseases: Early Drug Development and the Role of Pre-IND Meetings Guidance for Industry. 2018i. Acesso em: 16 out. 2018.

FDA. Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications Guidance for Industry. 2018j . Acesso em: 20 out. 2018

FDA. ¿Cómo está organizada la FDA?. 2018k. 23/10/2018 Disponível em: <https://bit.ly/2w7W6vr>. Acesso em: 23 out. 2018.

FERRAZ, O. L. M.; VIEIRA, F. S. Direito à saúde, recursos escassos e equidade: os riscos da interpretação judicial dominante. *Dados*, v. 52, n. 1, p. 223–51, 2009.

FIELD, M. J.; BOAT, T. F. *Profile of Rare Diseases*. National Academies Press (US), 2010.

FRANCO, P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug discovery today*, v. 18, n. 3, p. 163–172, 2013.

GAVA, C. M. *Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro*. Dissertação de Mestrado – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 2005.

GOLDIM, J. R. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 23, p. 198–206, 2008.

GUIMARÃES, R. Incorporação tecnológica no SUS: o problema e seus desafios. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 12, 2014.

INTERFARMA. Entendo os medicamentos biológicos. São Paulo. 2012. Disponível em: <https://bit.ly/2OjnwKc>. Acesso em: 05 jan. 2019.

INTERFARMA. Relatório do III Fórum de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos. São Paulo. 2014. Disponível em: <https://bit.ly/2YB0Upq>. Acesso em: 10 dez. 2017.

INTERFARMA. Proposta para incorporação de medicamentos em Doenças raras. Definição de critérios para avaliação de reembolso de medicamentos órfãos para tratamento de doenças raras no SUS. São Paulo. 2015. Disponível em: <https://bit.ly/2Ei5Doi>. Acesso em: 10 dez. 2017.

INTERFARMA. Pacientes com câncer conseguem de graça remédios que não existem no país. São Paulo. 2016. Disponível em: <https://bit.ly/2VzyJ8p>. Acesso em 10 Jan 2019.

INTERFARMA. Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde. São Paulo: 2018.

KAKKIS, E. D. et al. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 10, p. 16, 10 fev. 2015.

LISBOA, M. et al. Política governamental e regulação do mercado de medicamentos. Documento de trabalho, n. 8, 2001.

LUCHESE, G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil. 326 f. Tese de Doutorado -Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

LUCHESE, G. et al. A vigilância sanitária no Sistema Único de Saúde. *Gestão e Vigilância Sanitária: modos atuais do pensar e fazer*, p. 33, 2006.

DECIT (Departamento de Ciências e Tecnologia do Ministério da Saúde). Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. *Informes Técnicos Institucionais*. *Revista Saúde Pública*, v. 45, n. 5, p. 993–6, 2011.



MIZIARA. N. M. Regulação do mercado de medicamentos: a CMED e a política de controle de preços. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. 229 f. São Paulo, 2013.

MIZIARA. N. M; COUTINHO. D. R. Problemas na política regulatória do mercado de medicamentos. Revista Saúde Pública. p. 49:35, 2015.

McCabe. C; Claxton. K; Tsuchiya. A. Orphan drugs and the NHS: Should we value rarity. BMJ. v. 331(7523), 2005.

NHI. FAQs about rare diseases. Disponível em: <https://bit.ly/2HJtJJK>. Acesso em: 11 abr. 2018.

ORPHANET. Prevalência das doenças raras: dados bibliográficos. 2019. Disponível em: <https://bit.ly/2VUAuIO>. Acesso em: 02/02/2019.

OLIVEIRA, C. R. C.; MELAMED, C.; MACHADO, R. R. Políticas da 'expertise': doenças raras e gestão das tecnologias em saúde pelo SUS. Revista Brasileira de Ciência, Tecnologia e Sociedade. v. 2. n.2, p. 150-186, 2011.

OLIVEIRA, C. R. C.; GUIMARÃES, M. C. S.; MACHADO, R. R. Doenças raras como categoria de classificação emergente: o caso brasileiro. Revista de Ciência da Informação. v.13, n. 1, 2012.

OLIVEIRA, L. R. et al. Curso básico em vigilância sanitária. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2015. Disponível em: <https://bit.ly/2Qbnpya>. Acesso em: 18 mar. 2018.

OLIVEIRA, C. R. C. "Raros", mas não sozinhos. Disponível em: <https://bit.ly/2JN38he>. Acesso em: 13 dez. 2018.

OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde). O acesso aos medicamentos de alto custo nas Américas: contexto, desafios e perspectivas. 1º ed. p. 78. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Ministérios das Relações Exteriores, 2009.

PEPE, V. L. E. et al. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, n. 5, 2010.

PIOVESAN, M. F. A Construção política da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2002. 108 f. Dissertação de Mestrado - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.

PUTZEIST, M. et al. EU marketing authorization review of orphan and non-orphan drugs does not differ. *Drug discovery today*, v. 18, n. 19, p. 1001–1006, 2013.

RABELO, R. B. et al. A comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS: um balanço dos primeiros anos de atuação. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, v. 6, n. 4, p. 3225–3240, 2015.

RÊGO, E. C. L. Políticas de regulação do mercado de medicamentos: a experiência internacional. 2000.

RICHTER, T. et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 18, n. 6, p. 906–914, set. 2015.

RINALDI, A. Adopting an orphan: Incentives to develop drugs for rare disorders raise hopes and controversy. *EMBO reports*, v. 6, n. 6, p. 507–510, 1 jun. 2005.

ROZENFELD, S. Fundamentos da vigilância sanitária. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2000.

SAID, D. M. P. O Registro Sanitário de Medicamentos: uma experiência de revisão. 2004. 156 f. Dissertação de Mestrado – INCQS/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2004.

SÃO PAULO. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública*, v. 45, n. 5, p. 993–6, 2011.

SIMÕES, M.; LESSA, F.; FAGUNDES, M.J.D. Política Nacional para pessoas com doenças raras: desafios de implementação e incorporação de tecnologias no SUS – Sistema Único de Saúde. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, Supl. 1. P. 41-47, 2014.

SCHIEPPATI, A. et al. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*, v. 371, n. 9629, p. 2039–2041, 2008.

SEPODES, B.; MOTA-FILIPPE, H. Doenças raras e medicamentos órfãos. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, n. 1, p. 59–63, 2013.

SILVA, E. N. DA. et al. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible?. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 31, n. 3, p. 496–506, mar. 2015.

SILVA, M. M. DA. Regulação de medicamentos: uma aproximação às autoridades reguladoras. 2011.

SILVEIRA, Aline. Segundo encontro nacional de blogueiro e ativistas em redes sociais da saúde. Incorporação de tecnologia no SUS. 2015. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=-5l3KQ3p3rU>>. Acesso em: 13 fev. 2018.

SBGM (Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica). A Sociedade Brasileira de Genética Médica e o processo de elaboração da política para atenção as pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS. Disponível em: <<http://www.sbgm.org.br/informacoes/doencas-raras>>. Acesso em: 29 jan 2018.

TUBINO, M.; SIMONI, J. DE A. Refletindo sobre o caso celobar®. Química Nova. São Paulo. v. 30, n.2, p. 505-506, 2007.

TRIBBLE. S. J; LUPKIN. S. Drugmakers Manipulate Orphan Drug Rules to Create Prized Monopolies. 2017. Disponível em: <https://bit.ly/2JSdBrB>. Acesso em: 03 Jun 2018.

UNITED NATIONS – Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Populations Prospects: The 2017 revision, Key Findings and Advance Tables. Disponível em: <https://bit.ly/2WeU77g>. Acesso em: 10 Jan 2018.

VIEIRA, F. S. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA. Evolução do gasto com medicamentos do Sistema Único de Saúde no período de 2010 a 2016. Brasília, Rio de Janeiro, janeiro de 2018. Disponível em: <https://bit.ly/2QdeL2f>. Acesso em: 31 Jan. 2018.

VINHAS DE SOUZA, M. et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. Ciência & saúde coletiva, v. 15, n. 3, 2010.

WÄSTFELT, M.; FADEEL, B.; HENTER, J.-I. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. Journal of internal medicine, v. 260, n. 1, p. 1–10, 2006.

WIEST, R. A economia das doenças raras: teoria, evidências e políticas públicas. 2010. Monografia (Bacharel em Economia) – Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

WHO. International bank for reconstruction and development. Tracking universal health coverage: 2017 global monitoring report. Disponível em: <https://bit.ly/2WT6t27>. Acesso em: 24 nov. 2017.