

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

**Daniela Vieira dos Reis
João Tavares Neto
Milay Rorato de Oliveira
Renato Almeida Lopes**

**ANÁLISE DO IMPACTO DAS AÇÕES DA ANVISA NO DESENVOLVIMENTO
DOS CENTROS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

**Brasília
2009**

**Daniela Vieira dos Reis
João Tavares Neto
Milay Rorato de Oliveira
Renato Almeida Lopes**

**ANÁLISE DO IMPACTO DAS AÇÕES DA ANVISA NO DESENVOLVIMENTO
DOS CENTROS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Orientador: Gerson Antônio Pianetti

**Brasília
2009**

Catálogo na fonte

R375a

Reis, Daniela Vieira dos; Tavares Neto, João; Oliveira, Milay Rorato de; Lopes, Renato Almeida.

Análise do impacto das ações da Anvisa no desenvolvimento dos centros de bioequivalência de medicamentos no Brasil / Daniela Vieira dos Reis; João Tavares Neto; Milay Rorato de Oliveira; Renato Almeida Lopes. –Brasília, 2009.
49f.

Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz.

Orientador: Prof. Gerson Antônio Pianetti.

1. Brasil. 2. Vigilância em Saúde. 3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 4. Bioequivalência. 5. Medicamentos genéricos. I. Reis, Daniela Vieira dos. II. Tavares Neto, João. III. Oliveira, Milay Rorato de. IV. Lopes, Renato Almeida. V. Fundação Oswaldo Cruz.

CDU: 614.35

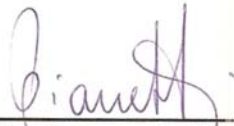
**Daniela Vieira dos Reis
João Tavares Neto
Milay Rorato de Oliveira
Renato Almeida Lopes**

**ANÁLISE DO IMPACTO DAS AÇÕES DA ANVISA NO DESENVOLVIMENTO
DOS CENTROS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

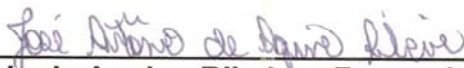
**Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção
do grau de Especialista em Vigilância Sanitária no
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da
Diretoria Regional de Brasília**

Brasília, 20 de maio de 2009

BANCA EXAMINADORA



**Prof. Dr. Gerson Antônio Pianetti
Doutor - Universidade Federal de Minas Gerais
Orientador**



**José Antônio de Aquino Ribeiro - Farmacêutico
Mestre - Instituto de Ciências Farmacêuticas - Goiás**



**Sônia Maria Lucas da Silva - Farmacêutica
Mestre - Universidade Federal de Minas Gerais**

AGRADECIMENTOS

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária pelas contribuições e pela disponibilização dos dados que possibilitaram esse estudo.

Ao nosso Orientador Professor Gerson Antônio Pianetti, pelo acompanhamento e revisão do presente trabalho.

SUMÁRIO

LISTAS DE FIGURAS	2
LISTAS DE TABELAS	3
GLOSSÁRIO	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT	7
I - INTRODUÇÃO	9
II - OBJETIVOS	14
III - MATERIAIS E MÉTODOS	15
IV - HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA NO BRASIL	17
IV.1 - A evolução dos regulamentos técnicos – Registro de medicamentos	17
IV.2 - A evolução dos regulamentos técnicos – Certificação de Centros.....	21
IV.3 - A evolução dos centros de bioequivalência no Brasil e análise de sua produtividade	25
IV.4 - Análise da produtividade e das avaliações dos estudos de bioequivalência no Brasil	31
IV.5 - Criação da Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência – REQ BIO	35
V - DISCUSSÃO.....	41
VI - CONCLUSÃO	43
VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXO 1.....	49

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: Percentual anual de estudos de bioequivalência analisados para o registro de medicamentos no Brasil segundo a procedência – Anvisa (2007). 26	26
Figura 2: Resumo das ações da Anvisa com impacto na área de bioequivalência no período entre 1999 e 2008. Distribuição anual do número de centros habilitados/certificados de 2001 a 2008 – Anvisa (2008)..... 28	28
Figura 3: Percentual de centros de bioequivalência certificados em 2008 segundo a procedência – Anvisa (2008). 29	29
Figura 4: Número de inspeções em centros de bioequivalência realizadas por ano – Anvisa (2008). 30	30
Figura 5: Percentual de estudos aprovados e reprovados – Anvisa (2007). 32	32
Figura 6: Principais motivos de reprovação de estudos – Anvisa (2007). 33	33
Figura 7: Distribuição anual do número de estudos concluído pelos centros de bioequivalência no Brasil – Anvisa (2008)..... 34	34
Figura 8: Percentual anual de estudos realizados no país com participação de centros públicos em ao menos uma etapa do ensaio, no período de 2002 a 2008 - Anvisa (2008). 36	36

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1: Resumo da evolução normativa da Anvisa, relacionada ao registro de medicamentos e à certificação de centros de bioequivalência..... 24

Tabela 2: Distribuição anual dos estudos realizados no país com participação de centros públicos em ao menos uma etapa do ensaio, no período de 2002 a 2008 - Anvisa (2008). 37

GLOSSÁRIO

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BD/BE - Biodisponibilidade e Bioequivalência

CIBIO - Coordenação de Inspeção de Centros Equivalência Farmacêutica e de Bioequivalência

CRF-SP - Conselho Regional de Farmácia – São Paulo

DCB - Denominação Comum Brasileira

DCI - Denominação Comum Internacional

EQFAR - Equivalência Farmacêutica

FDA - Food and Drug Administration

FINEP - Financiadora de Empresas e Projetos

GEMEG - Gerência de Medicamentos Genéricos

GGIMP - Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos

OMC - Organização Mundial do Comércio

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PAC – Mais Saúde - Programa de Aceleração do Crescimento do Governo Federal

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

REBLAS - Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde

REQBIO - Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência

RNPC - Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino

SUS - Sistema Único de Saúde

TRIPS - Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights

UABBE - Unidade de Avaliação de estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência

RESUMO

Reis, Daniela Vieira; Neto, João Tavares; Oliveira, Milay Rorato e Lopes, Renato Almeida. **Análise do impacto das ações da Anvisa no desenvolvimento dos centros de bioequivalência de medicamentos no Brasil**. 57f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

A política de medicamentos genéricos faz parte das diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos, aprovada pela Portaria nº3.916, de 30 de outubro de 1998 do Ministério da Saúde.

Com a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, foram efetivamente instituídos os medicamentos genéricos no Brasil, com a exigência de testes de equivalência farmacêutica, bioequivalência e biodisponibilidade para sua entrada no mercado. À época, não havia centros de pesquisa estruturados para a realização dos estudos de bioequivalência e nos anos 2000 a 2001 cerca de 90% dos estudos apresentados nos processos de registro foram realizados em centros Internacionais.

Este trabalho analisou de que forma a atividade regulatória da ANVISA contribuiu para que no panorama atual mais de 80% dos estudos sejam realizados em centros nacionais que incorporaram tecnologia e capacidade técnica e operacional. Estima-se que o gasto anual das empresas em estudos de Bioequivalência gire em torno de R\$ 50 milhões, e a realização dos estudos no País gera empregos, desenvolvimento técnico e científico, além de circular esse volume de recursos no meio de pesquisa. Hoje existem 28 centros certificados no Brasil e 23 no exterior.

No período de 2004 a 2007 houve uma redução de 27% para 17% de reprovação dos estudos, sendo que apenas 8% dos casos de reprovação se deram por erro do centro, o que demonstra o atual estágio dos ensaios produzidos no País.

Dentre as ações da Agência estão a normatização do setor; a criação da Coordenação de Inspeção de Centros de Bioequivalência (CIBIO); o

acompanhamento dos centros Nacionais por meio de inspeções; a instituição da certificação de centros de Bioequivalência; convênios com Universidades e Hospitais públicos, para financiamento da infra-estrutura; a criação da Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência - REQPIO e a instituição do medicamento de referência nacional.

Destaca-se o papel dos centros públicos na formação de recursos humanos com capacidade técnica para atuar nesta área, por estarem localizados dentro de instituições de pesquisa e ensino superior e atuarem na formação de pessoal qualificado tanto no nível de graduação, como na formação de Especialistas, Mestres e Doutores. A participação de centros públicos é extremamente relevante para a realização de estudos de laboratórios oficiais, foco dos últimos convênios realizados entre a REQPIO e o Ministério da Saúde.

Palavras - chave: Anvisa. Bioequivalência. Medicamento genérico. Produtividade.

ABSTRACT

Reis, Daniela Vieira; Neto, João Tavares; Oliveira, Milay Rorato e Lopes, Renato Almeida. **Análise do impacto das ações da Anvisa no desenvolvimento dos centros de bioequivalência de medicamentos no Brasil**. 57f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

The national policy of generic drugs is part of the guidelines and priorities of national policy of drugs, adopted by Ordinance number 3916, October 30th, 1998 from the Ministry of Health.

Generic drugs were established in Brazil by the Law number 9787, from February 10th, 1999, in which were requested, as a condition to join the market, some tests called pharmaceutical equivalence, bioequivalence and bioavailability. At that time, there weren't research centers structured to carry out bioequivalence studies. That's why, in the years of 2000 to 2001, about 90% of studies presented in the process of registration of medicines in Brazil were made by international centers.

This study examined how Anvisa, by its regulatory activity, contributed so that more than 80% of the studies, in the current picture, are conducted by national centers that incorporated technology and operational expertise. The estimated annual costs of business whit bioequivalence studies are around 50 millions, brazilian currency. Besides, the studies held in the country create jobs, technical and scientific development and increases the application of resources in researches. There are, nowadays, 28 certified centers in Brazil and 23 abroad.

From 2004 to 2007, there was a reduction of 27% to 17% in the disapproval of studies, of what only 8% are considered a mistake of the center, which shows the current stage of the tests produced in the country.

Among Agency's actions are the sector standardization, the creation of the Coordination of Inspection of Bioequivalence Centers (CIBIO), monitoring of the national centers through inspections, the institution of the certification process

of bioequivalence centers, agreements with universities and public hospitals for infrastructure financing, the creation of the Brazilian network of public centers of pharmaceutical equivalence and bioequivalence - REQBIO and the institution of a drug that be national reference drug.

It's essential to point out the importance of public centers in the qualification of human resources with technical skills to work in this area, because they are located within institutions of higher education and research levels. Besides, they work in the training of qualified personnel, both in the level of graduation and the training of specialists, masters and doctors. The participation of public centers is extremely important for the conduction of the studies of official laboratories, which was the focus of recent agreements made between REQBIO and Ministry of Health.

Key-words: Anvisa. Bioequivalence. Generic drug. Productivity.

I - INTRODUÇÃO

A política de saúde no Brasil, que inclui a Política Nacional de Medicamentos, a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a promulgação da lei de medicamentos genéricos, bem como a publicação das resoluções que estabelecem os critérios técnicos para seu registro, revolucionou o mercado farmacêutico brasileiro na última década, introduzindo vários conceitos como equivalências farmacêutica e terapêutica, biodisponibilidade e implantação dos medicamentos genéricos, aliados a certificação de boas práticas de fabricação e controle de qualidade. (Bueno M.M., 2005).

Os medicamentos genéricos surgiram inicialmente nos países onde existiam leis de proteção de patentes para medicamentos. Nesses países, como por exemplo: Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha, os genéricos representam mais de 40% do mercado de medicamentos. Na América Latina esse processo é mais recente devido à maior parte dos países não incluírem patentes de medicamentos em suas legislações até 1994, quando foi aprovado o acordo TRIPS na Organização Mundial do Comércio (OMC). Nesses países até a implementação dos medicamentos genéricos foi comum o aumento do número de registro por similaridade (mesmo fármaco, mesma dose, porém com nome comercial), sem a comprovação da equivalência terapêutica (OPAS, 2003).

Em 1998 o mercado brasileiro de medicamentos era o sétimo do mundo em faturamento, tendo movimentado US\$ 10,3 bilhões. Em unidades vendidas, ocupava a quarta posição mundial. Entretanto, apenas 16% da população brasileira compunham o mercado comprador, e 65 milhões de brasileiros não tinham acesso aos medicamentos. (Ferreira e Lopes, 2007).

A política de medicamentos genéricos faz parte das diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos, sendo que o registro e uso desses medicamentos deveriam ser progressivamente levados a efeito, respaldados pelos seguintes itens: (i) estabelecimento dos requisitos nacionais para a demonstração da equivalência terapêutica, principalmente em relação à biodisponibilidade; (ii) levantamento e utilização da infra-estrutura e da capacidade do país para realização de estudos de bioequivalência disponível

na rede de laboratórios; (iii) identificação de mecanismos de incentivo à produção de medicamentos genéricos; (iv) estabelecimento de regulamentação referente à comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos genéricos em todo território nacional (Brasil, 1998).

Com a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, foram efetivamente instituídos os genéricos no Brasil, criando-se as condições e as bases legais para a sua implantação, de acordo com normas adotadas pela Organização Mundial de Saúde, países da Europa, Estados Unidos e Canadá. Essa lei estabeleceu a exigência de testes de bioequivalência e biodisponibilidade para a certificação dos produtos e liberação para comercialização, e dessa forma, a implantação do medicamento genérico passou a ser considerada prioridade da política de medicamentos do Ministério da Saúde (Brasil, 1999a).

Visando garantir comparação na qualidade entre os medicamentos genéricos brasileiros e seus congêneres fabricados no mundo, a legislação brasileira foi estabelecida com base nas legislações mais avançadas como a dos Estados Unidos (FDA-Food and Drug Administration) e a do Canadá (Health Canada), onde os genéricos estão consolidados como substitutos de baixo custo dos medicamentos de referência ou de marca (Anvisa, 2009e).

Os critérios e procedimentos para a concessão dos registros foram definidos na Resolução 391, de 09 de agosto de 1999, sob a consideração da necessidade de assegurar a eficácia, a segurança e a qualidade dos medicamentos genéricos, bem como garantir a intercambialidade com os respectivos produtos escolhidos pela ANVISA como medicamentos referência. Esse regulamento passa por um processo constante de revisão para acompanhar o desenvolvimento tecnológico e as novas demandas de mercado (Ferreira e Lopes, 2007).

No início da política de medicamentos genéricos no Brasil os centros de pesquisa não estavam estruturados para a realização dos estudos de bioequivalência. Como forma de fomentar o desenvolvimento de centros de bioequivalência a Anvisa procurou nas Universidades e Hospitais Públicos, pesquisadores com experiência na área de farmacologia clínica e farmacocinética para estruturação dentro daquelas instituições, de Centros de

pesquisa de medicamentos. Nos anos de 2000 a 2001 a Anvisa financiou cerca de 18 instituições públicas estruturando-as para o desenvolvimento técnico e científico com o objetivo de investirem na pesquisa e prestarem serviços às Indústrias Farmacêuticas suprimindo assim a demanda de estudos de bioequivalência no país.

A demanda criada pelos regulamentos publicados pela Anvisa a partir do ano de 1999, quando mais de 90% dos estudos apresentados nos processos de registro eram realizados em Centros Internacionais e a evolução para o panorama atual, onde mais de 80% dos estudos são realizados em Centros nacionais foi o principal objeto desse estudo. Outro fator relevante estudado foi o da incorporação de tecnologia que esse processo fomentou, com a ampliação do parque tecnológico instalado de equipamentos e o desenvolvimento de recursos humanos (analistas, mestres e doutores), provendo essas instituições de capacidade técnica e operacional para realização dos estudos de bioequivalência necessárias ao País.

A demanda por testes de bioequivalência e biodisponibilidade ganhou impulso, também, com a implementação da regulamentação da Anvisa, que estende aos medicamentos similares que se assemelhem a um medicamento de referência, a realização destes testes, até então só cabíveis para os medicamentos genéricos. Embora toda uma infra-estrutura de pesquisa e serviços tecnológicos para apoio a esta indústria tenha sido criada a partir da exigência dos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, inclusive com o apoio da Anvisa, esta ainda é frágil e insuficiente (Quental, 2006).

Tendo em vista a necessidade da realização dos estudos de bioequivalência e que esses tenham a qualidade necessária para que a recente política de genéricos não fosse contestada, a Anvisa publicou em abril de 2000 a resolução nº 41 que instituiu os critérios para habilitação inicial dos Centros interessados em realizar os estudos de bioequivalência. Em meados de 2001, com a crescente popularização dos Medicamentos Genéricos e o crescimento da demanda de Estudos realizados no País, a Anvisa estrategicamente criou a Coordenação de Inspeção de Centros de Bioequivalência (CIBIO) então subordinada a Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e

Produtos (GGIMP) que já possuía uma tradição em Inspeções de Indústrias Farmacêuticas verificando o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (Brasil, 2000). A partir de então, os Centros foram inspecionados regularmente de uma forma sistemática evitando assim simples visitas técnicas.

Observou-se desde então, a necessidade em se criar regras mais rígidas para garantir a qualidade dos trabalhos realizados nos centros credenciados e, para tanto, foi publicada a Resolução nº 103, de 08 de maio de 2003. Por meio desta, a CIBIO ficou responsável pela Certificação em Boas Práticas de Biodisponibilidade e Bioequivalência dos Centros Nacionais e Internacionais. A partir desta data, esses estudos somente poderiam ser aceitos para o registro de medicamentos, se realizados em Centros certificados pela Anvisa. (Brasil, 2003a; Anvisa, 2007).

No decorrer das atividades de inspeção, que a princípio tinham caráter orientativo, a Anvisa observou a necessidade de esclarecer alguns pontos que restavam como dúvidas técnicas para os centros, em especial a relativa à padronização de métodos analíticos, análise estatística dos estudos, armazenamento de amostras biológicas, confinamento de voluntários e estudos de estabilidade de fármacos, entre outros. A partir da identificação dessa necessidade, e buscando prevenir o comprometimento da qualidade dos trabalhos realizados, surgiu a iniciativa da criação de núcleos de discussão, com o objetivo de esgotar o esclarecimento de todos os aspectos relevantes à condução dos estudos e integração de suas fases. Esses núcleos contaram com a participação de 40 especialistas das áreas de Farmácia, Medicina, Estatística e Química. É neste contexto que surge o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/ Bioequivalência, composto por seis grandes tópicos apresentados de maneira didática, buscando transpor as dificuldades dos centros, e, por conseguinte, complementar as diretrizes já previstas na legislação sanitária brasileira para a realização dos estudos. (Anvisa, 2002b).

No presente trabalho é realizada uma análise da política de medicamentos no Brasil, no que tange ao fortalecimento dos Centros de pesquisa nacionais que realizam estudos de bioequivalência para fins de registro de medicamentos, da incorporação de tecnologia e capacidade técnica e operacional pelo país.

A discussão apresentada é relevante por apontar áreas de destaque no desenvolvimento científico nacional, bem como resultados das políticas de investimento adotadas pela Anvisa nesta área, sendo fonte de informações que balizem a definição de políticas e de investimentos futuros.

O principal indicador proposto para avaliar o impacto da política e o atual estágio de desenvolvimento dos centros nacionais é a produtividade e a proporção de estudos realizados pelos centros no País comparados ao volume total de estudos de bioequivalência realizados para o registro de medicamentos no Brasil.

II - OBJETIVOS

Geral

Analisar e discutir o impacto de políticas sanitárias federais de regulação na área de medicamentos e bioequivalência no desenvolvimento dos centros de bioequivalência brasileiros.

Específicos

- Analisar a evolução dos dispositivos regulatórios no Brasil, relacionados à condução de estudos e certificação de centros de bioequivalência;
- analisar a produtividade dos centros nacionais e internacionais ao longo dos anos, bem como correlacioná-la às principais normatizações do setor;
- analisar dados referentes à avaliação dos estudos de bioequivalência recebidos pela Anvisa; e
- analisar a política de fomento da Anvisa para implementação de centros em instituições públicas de ensino e pesquisa.

III - MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo é de natureza descritiva com caráter exploratório de dados secundários obtidos a partir de diversas fontes conforme descrito a seguir:

Materiais

- Regulamentos técnicos sobre medicamentos no Brasil;
- regulamentos técnicos sobre a área de bioequivalência;
- bibliografia relacionada ao tema;
- base de dados da Anvisa sobre a produtividade dos centros de bioequivalência;
- base de dados da Anvisa de estudos de bioequivalência analisados pela Agência;
- dados divulgados pela Anvisa sobre a certificação de centros de bioequivalência.

Com relação aos materiais utilizados para análise, vale ressaltar a diferença entre os dados de produtividade dos Centros e aqueles oriundos da análise de estudos pela Anvisa.

O primeiro conjunto de dados é proveniente de envio mensal por parte dos centros de uma relação de todos os ensaios realizados em suas instalações, estejam eles concluídos ou em andamento, e resultem eles pela bioequivalência ou não dos produtos em análise. As informações apresentadas são enviadas no formato do Relatório Mensal de Produtividade, presente no Anexo 1 deste trabalho. Essas informações são incluídas em um sistema que permite busca facilitada dos estudos realizados no país seja pelo centro realizador, patrocinador ou fármaco.

O segundo conjunto de dados é obtido por meio da sistematização das informações geradas quando da avaliação de estudos de bioequivalência pela Anvisa, para fins de registro de medicamentos no país. Contém um número diferente de estudos quando comparado ao banco de dados de produtividade,

pois raramente ensaios com resultados negativos (não comprovação da bioequivalência dos produtos) são encaminhados à Agência.

Cabe, ainda, esclarecer que os dados relacionados à certificação dos centros foram retirados dos Relatórios de inspeção realizadas pela Anvisa, bem como das informações divulgadas em seu sítio eletrônico. Na página da Agência na internet é disponibilizado o histórico de todos os centros já certificados, com detalhamento de datas de autorização e eventuais suspensões ou cancelamentos. (Anvisa, 2009f).

Métodos

- Levantamento bibliográfico relacionado ao tema da bioequivalência, destacando-se pontos relevantes à política de medicamentos que instituiu os medicamentos genéricos no Brasil. Foi dada ênfase aos aspectos técnicos e regulatórios que contribuíram para o fortalecimento dos centros de bioequivalência no País;
- revisão do histórico, conteúdo e avaliação dos convênios realizados pela Anvisa com Universidades e instituições de pesquisa públicas para a implementação de centros de bioequivalência;
- coleta e análise de dados relacionados à certificação dos centros de bioequivalência no país e no exterior entre os anos de 2001 e 2008.
- coleta e análise de dados relacionados à produtividade de estudos em centros nacionais entre os anos de 2002 e 2008;
- coleta e análise de dados relacionados à avaliação de estudos de bioequivalência pela Anvisa, em 2007.

IV - HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA NO BRASIL

IV.1 - A evolução dos regulamentos técnicos – Registro de medicamentos

No final da década de 90, devido à descoberta de graves casos de falsificação de medicamentos, era clara a insegurança de que produtos com iguais componentes químicos e na mesma dose, administrados em iguais condições, e, portanto, teoricamente equivalentes, fossem também efetivamente bioequivalentes, ou seja, que tivessem equivalente ação terapêutica. Nas aquisições públicas de medicamentos esta questão era fundamental, pois dentro do critério de menor preço, cada licitação poderia produzir vencedores distintos, entre produtos e fabricantes (Luiza et al, 1999).

A apuração dos casos de falsificação de medicamentos em CPIs no Congresso Nacional impulsionou a aprovação da Política Nacional de Medicamentos, com a publicação da Portaria nº3.916, de 30 de outubro de 1998 do Ministério da Saúde, a qual retomou a discussão sobre a adoção e promoção do uso de medicamentos genéricos, tendo como propósito garantir sua eficácia, segurança, e qualidade (Brasil, 1998).

A Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições de assistência farmacêutica à saúde da população, e tem como objetivo *“garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população aqueles considerados essenciais”*. Para tanto suas principais diretrizes foram: o estabelecimento da relação de medicamentos essenciais, a reorientação da assistência farmacêutica, o estímulo a produção de medicamentos e a regulamentação sanitária (Brasil, 1998).

Nesse contexto, com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e baixo custo no mercado e de fomentar o acesso da população a estes medicamentos, foram estabelecidos, em 1999, os medicamentos genéricos, por meio da promulgação da Lei nº 9.787.

Medicamento genérico é definido como um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após expiração patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou na sua ausência pela DCI (Brasil, 1999a).

O conceito de similaridade é atingido quando o produto candidato a medicamento genérico contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem e excipientes. (Brasil, 1999a).

Já a intercambialidade com o medicamento de referência é assegurada por testes de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, bioequivalência.

A equivalência farmacêutica envolve a realização de ensaios *in vitro*, por meio dos quais se pretende mostrar que o medicamento genérico contém o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica que o medicamento de referência. Esses testes devem ser feitos previamente aos estudos de bioequivalência, tanto para aferir a qualidade do produto bem como para não expor desnecessariamente seres humanos a produtos com especificações fora dos limites adotados pelas monografias farmacopeicas.

A bioequivalência, por sua vez, é provada por meio de testes *in vivo*, e pretende demonstrar que o medicamento de referência e o medicamento genérico, ao serem administrados na mesma dose e nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação a biodisponibilidade, avaliada a partir da velocidade e extensão de absorção do princípio ativo, a partir da circulação sistêmica ou sua excreção. (Quental, 2006).

Há, no entanto, casos em que a realização desse ensaio não se aplica, por não haver o processo de absorção. É o caso de medicamentos injetáveis na forma de solução (endovenosos ou intravenosos), por exemplo. Para esses, a

substância ativa – o fármaco – já está em solução, e toda a dose é administrada diretamente na corrente circulatória. Assim toda aquela dose administrada está 100% biodisponível para interagir com os receptores, desencadeando-se o efeito farmacológico. Outras classes de produtos também isentas de apresentação dos resultados *in vivo* estão descritas em Guias da Agência para orientação do registro de medicamentos, como será apresentado a seguir. Vale destacar que, nesses casos não se exclui a realização dos testes de equivalência farmacêutica. (CRF-SP, 2000).

A regulamentação sanitária instituída com a Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, estabeleceu o medicamento genérico e dispôs sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos sem ter, entretanto, estabelecido uma regulamentação técnica para seu registro na Anvisa. Essa regulamentação técnica só ocorreu em 9 de agosto de 1999, quando da publicação da Resolução RDC nº391. Nela foram detalhados as informações e documentos que deveriam ser apresentados a fim de contemplar aspectos legais, técnicos (dados da produção dos medicamentos), biofarmacotécnicos (relacionados às provas de equivalência farmacêutica e bioequivalência), e aspectos de rotulagem e bula dos medicamentos em análise.

Os aspectos biofarmacotécnicos exigidos para o registro de medicamentos genéricos têm destaque no presente trabalho. Na Resolução RDC nº 391/1999, foram detalhadas todas as exigências necessárias para comprovação da equivalência terapêutica dos medicamentos, bem como os casos em que a bioequivalência poderia ser isenta. Para medicamentos ainda não comercializados no país como outra categoria (medicamentos novo ou similar) ou medicamentos já comercializados no exterior como genéricos, a Agência exigia apresentação prévia de protocolos de pesquisa que, quando aprovados geravam autorização para a produção de lotes que seriam avaliados no registro. Neste momento, eram aceitos estudos já realizados no exterior, desde que realizados com o mesmo medicamento de referência indicado pela Agência. Não se fazia, até este momento, exigência que o medicamento de referência fosse comercializado no Brasil. Novos estudos deveriam ser realizados por empresas devidamente autorizadas pela Anvisa para esta finalidade. Ainda de acordo com essa resolução, as empresas interessadas na

execução destes testes, deveriam providenciar seu cadastramento na Anvisa e cumprir com os requisitos legais pertinentes à sua atividade. (Brasil, 1999b).

A Resolução RDC nº 391/1999, foi revisada cerca de um ano e meio após a sua publicação, gerando a Resolução RDC nº 10/2001, a partir da qual iniciou-se um processo de revisão sistemático do regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos. Em 2002 houve a publicação da Resolução nº RDC 84, que transformou em guias independentes os anexos da Resolução nº RDC 10, para facilitar futuras atualizações (Brasil, 2001; Brasil, 2002). Subseqüentes revisões deram origem aos regulamentos Resolução RDC nº135/2003 e Resolução RDC nº 16/2007, válida até a conclusão deste trabalho. (Brasil, 2003d; Brasil, 2007a).

No período de março de 2002 a maio de 2003, a Anvisa promoveu amplo estudo e elaboração de novos regulamentos técnicos, que culminou na publicação de diversas resoluções. Além disso, uma nova revisão do regulamento técnico de medicamentos genéricos foi realizada, assim como houve a adoção de nova regulamentação para medicamentos novos e similares no país (Bueno E., 2005).

A revisão de 2003 foi especialmente importante, pois incluiu a revisão de regulamentos técnicos para o registro de outras categorias de medicamentos: similares e novos. A partir dessa data, com a publicação das Resoluções RDC nº 133 e 134/2003, passou-se a exigir a comprovação de equivalência terapêutica – mais uma vez, por meio de ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência – aos medicamentos que fossem registrados como similares. Aqueles já disponíveis no mercado receberam um prazo para adequação de acordo com sua classe terapêutica e riscos inerentes. Algumas modalidades de medicamentos novos, como nova associação medicamentosa, nova concentração ou mesmo, nova forma farmacêutica também puderam apresentar resultados de ensaios de biodisponibilidade comparativa como substituição ou complementação de ensaios clínicos. (Brasil, 2003b; Brasil 2003c).

Também em 2003 foi publicada a Lei nº 10.669, de 14 de maio, que estabeleceu um prazo para aceitação de estudos de bioequivalência realizados

com medicamento de referência internacional. Após 1º de julho daquele ano somente seriam aceitos estudos de bioequivalência realizados com o medicamento de referência nacional, ou seja, comercializado no país (Bueno M., 2005; Brasil, 2003e).

Por fim, em 2007, a principal modificação dos regulamentos foi a inclusão de permissão para o registro como medicamento genérico de algumas classes até então não permitidas, como contraceptivos orais e hormônios endógenos, cujos estudos de bioequivalência são de alta complexidade de realização. (Brasil, 2007a; Brasil, 2007b).

IV.2 - A evolução dos regulamentos técnicos – Certificação de Centros

O procedimento de autorização da Agência de empresas interessadas em realizar estudos de bioequivalência é outro ponto de importante destaque nesta discussão. Como visto anteriormente, a publicação do primeiro regulamento técnico de medicamentos genéricos – RDC nº 391/1999 - já determinava que *“somente poderão realizar os testes necessários para as provas de Bioequivalência de que trata este Regulamento, as empresas devidamente autorizadas pela ANVS para esta finalidade”*. Porém não houve publicação simultânea das regras e procedimentos para tal autorização. Dessa forma existiu um vazio na regulamentação, que por um lado exigia a autorização prévia pela Anvisa, porém não determinava quais seriam os critérios para se obter tal autorização. Isso só foi resolvido em 28 de abril de 2000, a partir da publicação da Resolução RDC nº 41. Com ela foram definidos os critérios mínimos que um centro deveria atender para obter autorização da Agência. As empresas interessadas deveriam preencher um cadastro e aguardarem visita técnica para avaliação, que seria realizada pela então Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública. Tratava apenas da autorização de centro no país. Mais tarde essa atribuição foi delegada à então chamada Coordenação de Inspeção em Centros de Bioequivalência – CIBIO, criada em maio de 2001.

Entretanto, com o modelo estabelecido pela RDC nº 41/2000 houve certa penalização dos centros brasileiros, pois esses precisavam passar pela

inspeção periódica da Anvisa, enquanto os internacionais não. Esses realizavam seus estudos sem terem sido avaliados previamente pela Agência.

Essa diferença foi resolvida com a proposição pela CIBIO da definição de novos critérios para autorização de centros. Esses critérios foram submetidos à Consulta Pública (nº 36, de 30 de abril de 2002), que estabelecia o mesmo tratamento para as instituições, independente da sua origem (Anvisa, 2002a). Após manifestações de diversos setores e avaliação interna, essa consulta foi publicada como a Resolução RDC nº 103, em maio de 2003, e passou a definir claramente os critérios para certificação de centros de bioequivalência que pretendiam realizar estudos para o registro de medicamentos no Brasil. Foi criado o procedimento de Certificação em Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos, concedido àqueles avaliados e aprovados pela Agência. Esta certificação tem validade de um ano, ao fim do qual deve haver nova inspeção para sua renovação. Só podem ser realizados estudos para fins de registro de medicamentos no país em centros devidamente certificados. (Brasil, 2003a).

Com a publicação da RDC nº 103/2003 a Anvisa definiu como centro de Bioequivalência a instituição de pesquisa que realizasse no mínimo uma das etapas: clínica, analítica ou estatística de um estudo de biodisponibilidade/bioequivalência de medicamentos, responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes de todo o processo. A resolução também permitiu a certificação de centros que realizam somente uma ou duas etapas, ou mesmo aqueles que podem realizar integralmente um estudo, por meio da condução de sua três etapas. Vale destacar que a autorização de uma unidade clínica, para certificação desta etapa, requer a existência de uma unidade de internação e de um laboratório de análises clínicas para realização dos exames laboratoriais a que os voluntários da pesquisa devem ser submetidos, antes de seu início e após a finalização do estudo. (Brasil, 2003a).

A mesma resolução ainda estabelecia que os estudos de bioequivalência realizados no país e no exterior somente seriam aceitos, para fins de registro de medicamentos, quando realizados por centros devidamente certificados pela

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2003). Dessa forma, foi estabelecido um marco regulatório que seria um divisor de águas para a estruturação dos centros no Brasil, pois o mesmo estabelecia com clareza os critérios mínimos aos quais os centros deveriam atender, restringindo a entrada de estudos realizados em locais que não atendessem aos itens da resolução.

Na Tabela 1 é apresentado um resumo das principais alterações nos regulamentos de registro de medicamentos – relacionadas aos aspectos biofarmacotécnicos – bem como, à evolução dos procedimentos de autorização para condução dos estudos de bioequivalência no país e no exterior.

Tabela 1: Resumo da evolução normativa da Anvisa, relacionada ao registro de medicamentos e à certificação de centros de bioequivalência.

Ano	Norma	Observações
1999	RDC nº 391	Exigência de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência para medicamentos genéricos. Estudos poderiam ser realizados no país ou no exterior, com uso de medicamentos de referência comercializado no país ou no exterior.
2000	RDC nº 41	Definiu critérios para a autorização de empresas interessadas em realizar ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência, no país.
2001	RDC nº 10	Primeira revisão da RDC nº 391/99. Inclui casos em que a bioequivalência poderia ser isenta, bem como classes de medicamentos que não poderiam ser registrados como genéricos.
2002	RDC nº 84	Revisão que transformou em guias independentes os anexos da RDC nº 10/2001.
2003	RDCs nº 133 e 134	Incluem a exigência de comprovação de equivalência terapêutica aos medicamentos similares, bem como define prazos para adequação daqueles já registrados.
	RDC nº 135	Revisão do Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.
	RDC nº 136	Para algumas modalidades de registro de medicamentos novos passou-se a aceitar provas de biodisponibilidade relativa.
	Lei nº 10.669	Estabeleceu prazo para fim da aceitação de estudos realizados com medicamento de referência internacional (não comercializado no país).
	RDC nº 103	Institui os procedimentos para certificação dos centros de bioequivalência no país e no exterior, por meio dos mesmos critérios de avaliação.
2007	RDC nº 16 e 17	Permitiu o registro de medicamentos genéricos e similares de classes terapêuticas de alta complexidade de realização dos ensaios de bioequivalência (contraceptivos e hormônios endógenos, por exemplo).

IV.3 - A evolução dos centros de bioequivalência no Brasil e análise de sua produtividade

Com a instituição dos Medicamentos Genéricos no Brasil, teve início uma corrida para estruturação de centros de pesquisa que tivessem a capacidade técnica para realização dos estudos de bioequivalência no país, conforme diretriz da Política Nacional de Medicamentos: *“levantamento e utilização da infra-estrutura e da capacidade do país para realização de estudos de bioequivalência disponível na rede de laboratórios”* (Brasil, 1998). Porém, em 1999, poucas instituições estavam estruturadas, segundo as exigências legais instituídas pela Anvisa, para realizar tais estudos. Alguns laboratórios de Universidades realizavam análises farmacocinéticas de medicamentos, porém, não com o foco de avaliação de bioequivalência.

Nesse mesmo ano foi publicada a RDC 41/2000, que instituía a habilitação dos centros no Brasil (Brasil, 2000). A Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública, área responsável pela Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (REBLAS) implantou o seu sistema da qualidade, elaborou e publicou no portal da Anvisa na internet, os procedimentos operacionais REBLAS e os critérios para habilitação dos centros de equivalência farmacêutica (Pinheiro, 2004). Dessa forma, diversos centros públicos e privados começaram a se estruturar e se habilitar perante a Anvisa para a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência.

Até 2001 praticamente todos os estudos de bioequivalência necessários ao registro de medicamentos genéricos foram feitos no exterior com a utilização do medicamento de referência internacional. Esse fato foi importante, tanto para acelerar a disponibilização no mercado nacional de medicamentos genéricos de diversas classes terapêuticas, assim como para suprir a carência de centros que realizassem estudos de bioequivalência no Brasil. Até 2002 a Anvisa recebeu estudos de mais de 100 centros internacionais sem que houvesse nenhum tipo de avaliação desses centros.

Em junho de 2001, com a criação da CIBIO, foi dado início a um trabalho de acompanhamento dos centros nacionais por meio de inspeções periódicas, que muitas vezes em caráter educativo, ajudaram na sua estruturação. Porém, os

centros internacionais somente começaram a ser avaliados a partir de 2002, inicialmente de uma forma colaborativa com as empresas patrocinadoras, pois não havia obrigatoriedade. Nesse momento, a maioria dos estudos analisados vinha de centros de fora do País que não haviam passado por nenhuma avaliação por parte da Anvisa.

A evolução da proporção de estudos analisados pela Anvisa no período de 2002 a 2007 apresentada na Figura 1, serve de base para se inferir o aumento do número de estudos realizados pelos centros nacionais frente aos do exterior. Não foi possível quantificar com precisão a proporção anterior a 2002, mas estima-se em torno de 90% o número de estudos realizados fora do país. A partir de 2002 observou-se um aumento gradual na participação nacional no total de estudos, de 27,3% em 2002 a 46,1% em 2003. Entre 2003 e 2004 há um salto para mais de 76%. Isso ocorreu devido a publicação da RDC 103/2003, que estabeleceu a certificação para os centros, definindo os mesmos critérios para os centros nacionais e internacionais. Com isso o mercado nacional se fortaleceu, e a Anvisa pôde restringir a entrada de estudos realizados por centros no exterior que não atendessem minimamente os mesmos critérios que os centros nacionais atendiam desde 2002.

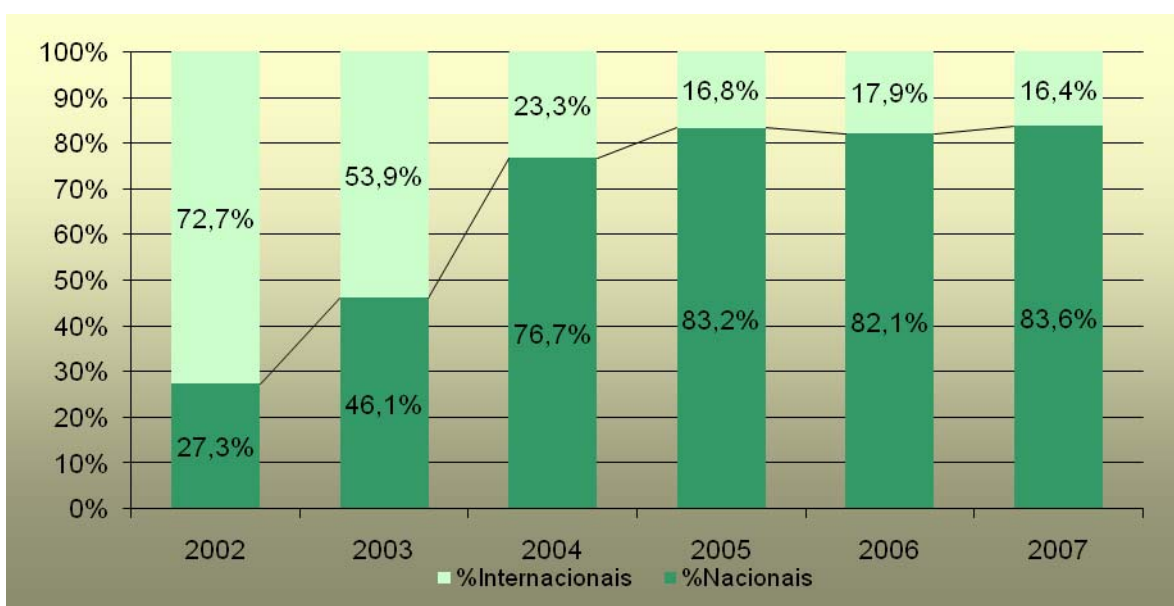


Figura 1: Percentual anual de estudos de bioequivalência analisados para o registro de medicamentos no Brasil segundo a procedência – Anvisa (2007).

A partir de 2005, observa-se que o mercado se estabilizou e a participação dos centros nacionais está em torno de 83 % dos estudos que são apresentados para o registro de medicamentos no Brasil.

Em 2002, a Anvisa publicou o Manual em Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência, que viria a ser a primeira publicação técnica de caráter não regulamentar a ser produzido pela Agência que definia orientações e critérios para a realização dos ensaios de biodisponibilidade (Anvisa, 2002b).

No ano seguinte, a RDC 103/2003 estabeleceu um período de transição de quatro meses para que os centros fizessem o pedido de certificação de acordo com os novos critérios estabelecidos por esta resolução. Nove centros nacionais não se adequaram às novas exigências e perderam a habilitação que possuíam. Isso representou o fechamento de cerca de um terço dos Centros até então habilitados, um grande impacto para a época, mas também marcou o surgimento de novas instituições interessadas na Certificação (Anvisa, 2009a). Apesar dos rígidos critérios exigidos pela nova resolução esta também trazia uma definição clara de como a Anvisa pretendia regulamentar esta área daquele momento em diante. Outro fator que levou ao surgimento de novos centros foi a publicação da RDC 133/2003, que regulamentava os medicamentos similares, os quais a partir daquele ano deveriam, assim como os genéricos, serem submetidos aos estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência.

Na Figura 2 é apresentado um resumo das principais ações da Anvisa no âmbito regulatório que tiveram impacto direto no estímulo para a estruturação dos centros de bioequivalência no País. A figura apresenta ainda o número de centros habilitados (até 2003) e certificados (entre 2003 e 2008) pela Anvisa para a realização de estudos de bioequivalência no Brasil e no exterior.

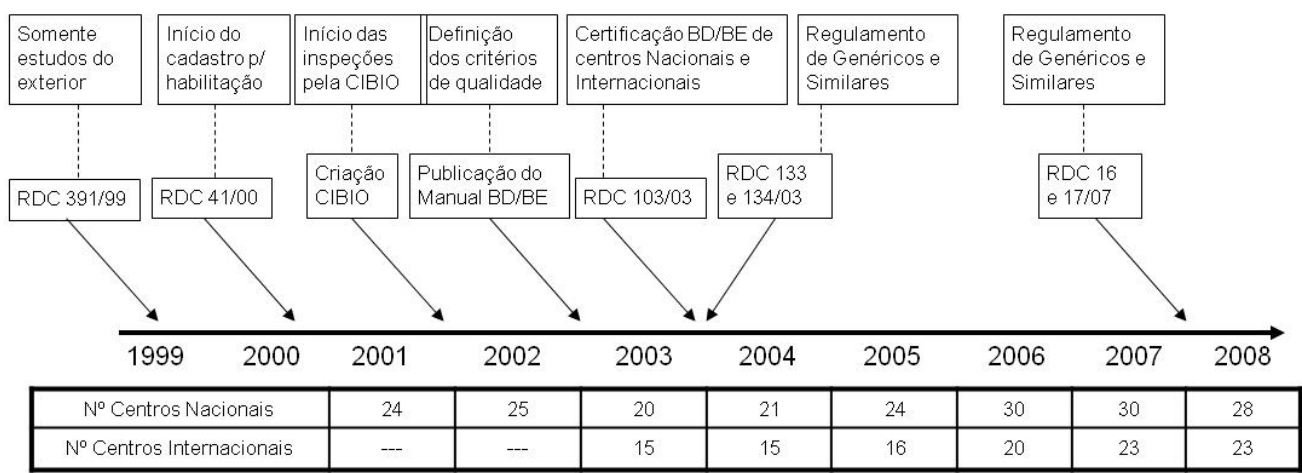


Figura 2: Resumo das ações da Anvisa com impacto na área de bioequivalência no período entre 1999 e 2008. Distribuição anual do número de centros habilitados/certificados de 2001 a 2008 – Anvisa (2008).

Em dezembro de 2008 havia 28 Centros certificados pela Anvisa para a realização de estudos de bioequivalência, a maioria está localizada no estado de São Paulo (18). Segundo a natureza jurídica se dividem da seguinte forma: 9 são públicos e 19 são privados, conforme é apresentado na Figura 3 (Anvisa, 2009b). Apesar de todo o investimento realizado pela Anvisa na estruturação de centros públicos, o que se observa é uma concentração cada vez maior de instituições privadas com patrocínio direto de empresas produtoras de medicamentos. No período de 2003 a 2007 o trabalho de inspeção nos centros de bioequivalência gerou o cancelamento da certificação de 19 instituições nacionais, tanto por motivo de não atendimento aos critérios mínimos quanto por desvios de qualidade na realização de estudos (Anvisa, 2009a).

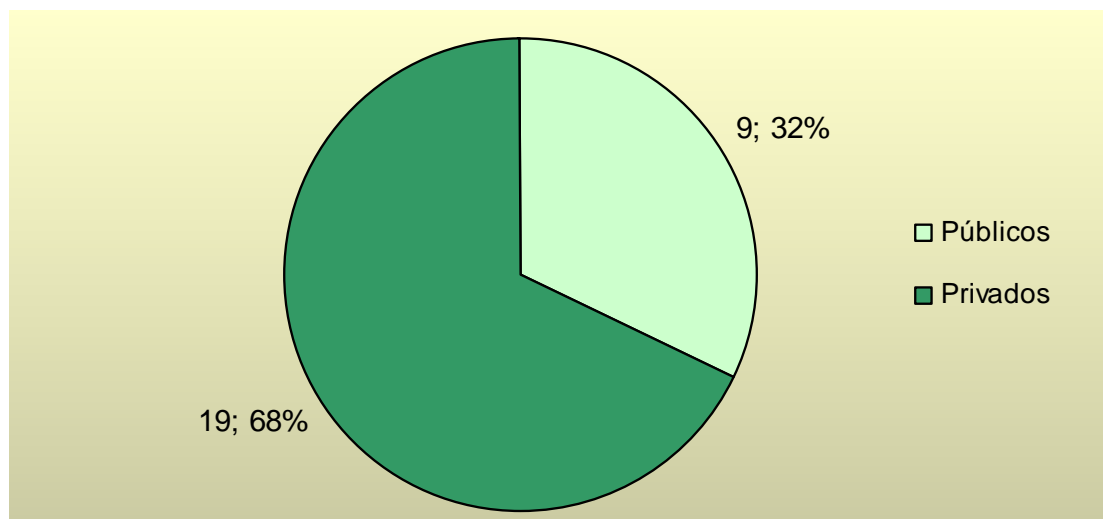


Figura 3: Percentual de centros de bioequivalência certificados em 2008 segundo a procedência – Anvisa (2008).

No plano internacional, 23 centros possuíam a certificação emitida pela Anvisa, desses 16 estavam localizados na Índia, que é o grande centro produtor de medicamentos genéricos importados pelo Brasil (Anvisa, 2009d). Os Centros internacionais são em geral, estruturados e mantidos pelos grandes laboratórios produtores de genéricos que exportam ao Brasil. De 2003 a 2008, a Anvisa indeferiu processos de certificação de 14 centros internacionais por não atenderem aos requisitos da RDC 103/2003. (Anvisa, 2009c).

No período de junho de 2001 a dezembro de 2008, a Anvisa através da CIBIO realizou 343 inspeções em centros de bioequivalência, sendo 241 em centros no Brasil e 102 em centros no exterior. Foram realizadas inspeções para os mais diversos motivos: habilitação ou certificação de um novo Centro, inclusão de uma nova unidade operacional (novo hospital ou laboratório), auditoria de estudos, acompanhamento de internação de voluntários e investigação de denúncias. A distribuição do número de inspeções realizadas é apresentada na Figura 4.

Em geral, cada centro é avaliado uma vez ao ano, porém em 2005 houve um pico de 54 inspeções nacionais, por diversos motivos: para avaliação anual dos centros, auditoria de estudos e verificação de desvios de qualidade. Nesse ano,

oito centros tiveram etapas suspensas; três tiveram os processos indeferidos; e três tiveram a certificação cancelada por comprovação de desvios às regulamentações pertinentes (Anvisa, 2006b).

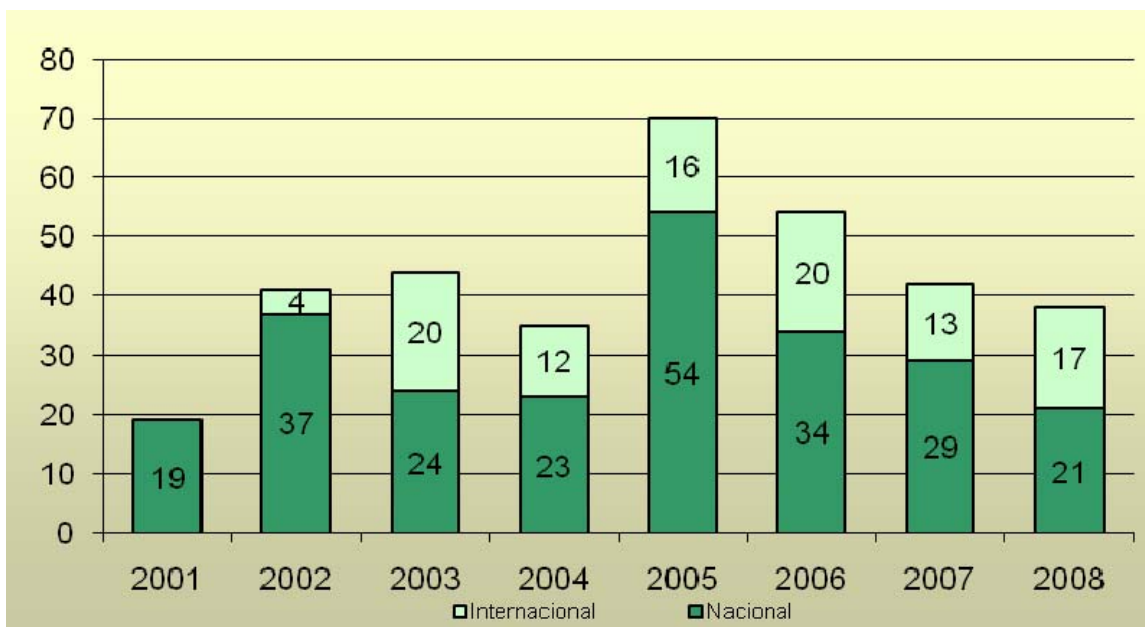


Figura 4: Número de inspeções em centros de bioequivalência realizadas por ano – Anvisa (2008).

Em 10 anos de presença no mercado brasileiro (1999-2008), a indústria de genéricos investiu perto de US\$ 170 milhões na construção e modernização de plantas industriais no Brasil. Desde o início do programa dos genéricos, as maiores indústrias deste setor no mundo iniciaram movimento de vendas de seus produtos no país e estudos para a instalação de plantas industriais no mercado local, contribuindo decisivamente para a ampliação da oferta para os consumidores. A previsão de investimentos até 2010 é em torno de 354 milhões de dólares. No Brasil, os genéricos respondem por 16,6% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico. Em países como Espanha, França, Alemanha e Reino Unido, onde o mercado de genéricos já se encontra mais maduro, a participação desses medicamentos é de 30%, 35%, 60% e 60%, respectivamente. Nos EUA, mercado onde os genéricos têm mais de 20

anos de existência, o índice é de aproximadamente 60% de participação em volume. (Pró-Genéricos, 2009).

Estimativas da Anvisa, com base no número de estudos realizados apontam que o gasto das empresas somente em estudos de Bioequivalência para o registro no Brasil gire em torno de R\$ 50 milhões por ano. A realização desses estudos no País faz gerar empregos, desenvolvimento técnico e científico, além de circular um volume considerável de recursos no meio de pesquisa. Tendo em vista os dados apresentados dos demais países, a perspectiva para o mercado nacional de genéricos tende a ser crescente, o que por conseguinte, deve levar a uma elevação ainda maior da produtividade dos centros, que será apresentado na próxima seção.

IV.4 - Análise da produtividade e das avaliações dos estudos de bioequivalência no Brasil

A Anvisa sempre buscou um indicador para avaliar a qualidade do trabalho dos centros certificados. Chegou-se a conclusão de que um indicador que retratasse a qualidade do produto desses centros seria o número de estudos reprovados frente aos aprovados. Porém, isso nunca foi possível, por dificuldades de correlacionar os dados dos estudos realizados pelos centros, com as informações sobre o resultado da análise desses estudos pela Anvisa. Essa classificação só teve início em 2007, após as reuniões de interação entre as equipes da CIBIO (responsável pela inspeção nos centros) e UABBE (responsável pela análise dos estudos). A CIBIO possui os dados sobre a produtividade dos centros, os estudos que são realizados. Já a UABBE possui os dados dos estudos que são analisados, estudos aprovados e reprovados.

Agora pela primeira vez é feita uma avaliação correlacionando os dados dos estudos realizados pelos centros e o resultado de sua análise pela Anvisa. Para isso, foram analisados os dados do ano de 2007. Conforme apresentado na Figura 5, observa-se que dos 249 estudos analisados pela Anvisa em 2007, 83% (207 estudos) foram aprovados enquanto que cerca de 17% (42) dos estudos foram reprovados.

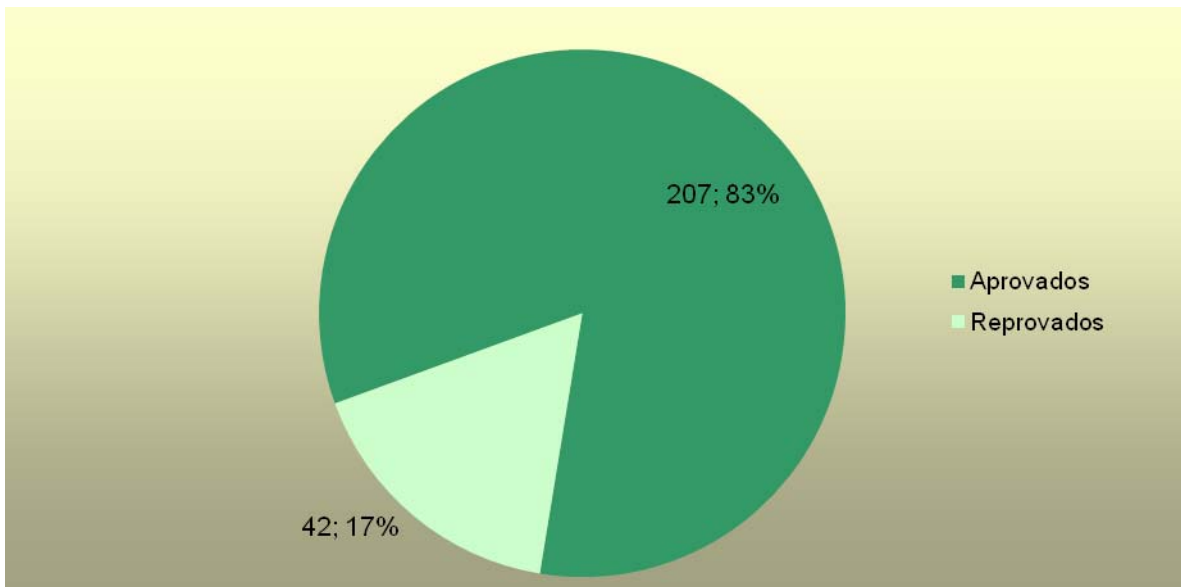


Figura 5: Percentual de estudos aprovados e reprovados – Anvisa (2007).

Para tentar traçar parâmetros de avaliação e identificar os motivos das reprovações, os estudos reprovados foram classificados segundo o motivo da reprovação, o que é demonstrado na Figura 6. Pode-se observar que dentre os estudos analisados, 8% (20 estudos) tiveram como causa determinante da reprovação um erro no processo de condução do estudo sob responsabilidade do centro; outros 4% (11 estudos), por causa do medicamento (ex. estudos que não eram bioequivalentes, intervalo de confiança fora dos limites preconizados); enquanto 3% (7) eram de responsabilidade da empresa (ex. não cumprimento de exigências); em outros 2% (4) os estudos apresentaram dados inconsistentes e outras causas que levaram a reprovação dos mesmos. Dentre os estudos reprovados por erro na condução pelos centros, não foram identificados erros seqüenciais, que determinassem reprovações pelo mesmo motivo e mesmo Centro, ou seja, os 20 estudos estão distribuídos entre 14 Centros.

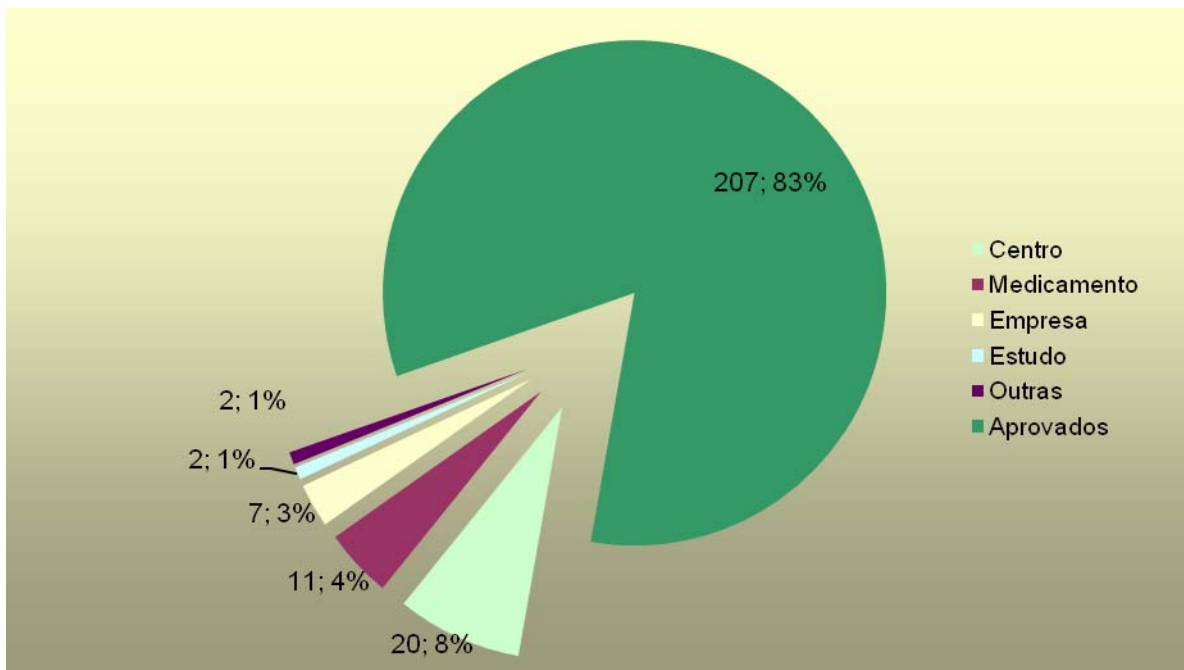


Figura 6: Principais motivos de reprovação de estudos – Anvisa (2007).

Outro fator que deve ser considerado é que devido ao passivo de estudos na UABBE, os estudos reprovados em 2007 foram realizados principalmente entre os anos de 2005 e 2006, ou seja, são estudos antigos, realizados sob uma realidade que não é a atual.

Segundo levantamento realizado pela UABBE, a proporção de estudos de bioequivalência reprovados pela Anvisa no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 foi de cerca de 27%. Os dados de 2007, como visto na Figura 5, demonstram uma redução de 10% no total de estudos reprovados. Isso demonstra que houve uma melhora significativa na qualidade dos estudos produzidos pelos Centros certificados. As principais razões de reprovação de estudos detectada no levantamento realizado são: resultados dos intervalos de confiança fora dos limites; validação inadequada dos métodos analíticos; problemas no planejamento do estudo; desvios na etapa analítica acima do aceitável; número de voluntário inadequado para garantir o poder estatístico; falta de pontos de coleta; análise estatística inadequada.

Na Figura 7 é apresentado o número de estudos realizados pelos centros nacionais no período de 2002 a 2008, observa-se um crescimento a partir do ano de 2003 e um estacionamento nos últimos três anos em uma média em torno de 200 estudos por ano.

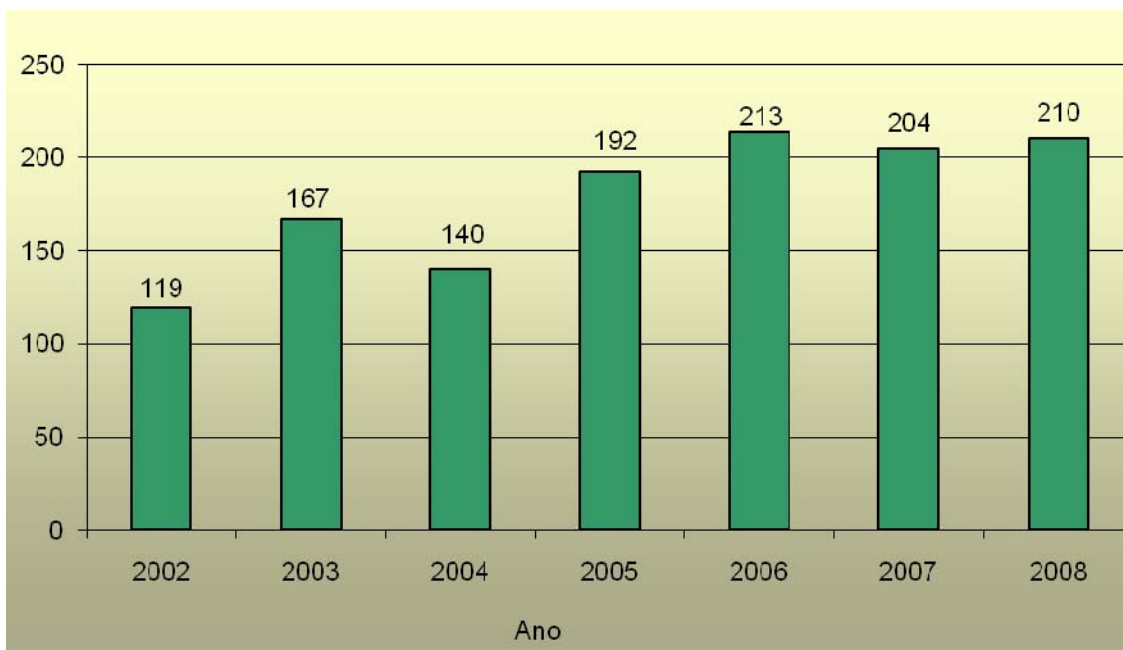


Figura 7: Distribuição anual do número de estudos concluído pelos centros de bioequivalência no Brasil – Anvisa (2008).

É importante destacar que o número de estudos concluídos pelos centros nacionais difere do número de estudos analisados pela Anvisa no ano de 2007 (Figura 5), isso se deve a três motivos: primeiro, o número de estudos analisados engloba os estudos realizados em centros internacionais; segundo, se referem também a estudos concluídos em anos anteriores, ou seja, os estudos analisados em 2007 não necessariamente foram realizados nesse ano, podem ter sido realizados em anos anteriores; e por último, parte dos estudos realizados são concluídos como bioinequivalente, e dessa forma não chegam a ser encaminhados para Anvisa.

No decorrer dessa seção tentou-se demonstrar a evolução dos centros de bioequivalência nacionais nos últimos anos apresentando dados sobre sua

produtividade e das ações regulatórias e de fiscalização da Anvisa. Pôde-se observar que a produtividade vem subindo aliada a uma redução nos índices de reprovação de estudos, o que demonstra o estágio de evolução dos centros nacionais. Esta evolução deve ser considerada tanto do ponto de vista técnico (incluindo-se ai, a capacidade técnico-científica como o desenvolvimento de recursos humanos com capacitação adequada tanto para execução dos estudos nos centros como para avaliação dos mesmos pela Anvisa), quanto da expansão da capacidade operacional, suficiente para atender a uma demanda interna crescente por estudos desse tipo.

Por outro lado, as ações da Anvisa contribuíram de forma significativa nesse processo de evolução, inicialmente no fomento de instituições públicas que além de atenderem parte da demanda, formam recursos humanos nos três níveis de graduação para atuar no setor; segundo, instituindo normas, manuais e estabelecendo requisitos de qualidade, tanto para estudos quanto para os centros, num processo de participação coletiva transparente com a realização de fóruns e consultas públicas abertos à toda Sociedade; por último, exercendo seu papel coercitivo e fiscalizatório, com ações de inspeções, auditorias, cancelamento de certificação e aplicação de multas, quando detectadas desvios ou má conduta por parte dos centros na execução dos estudos.

IV.5 - Criação da Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência – REQ BIO

A fim de impulsionar a realização dos estudos de bioequivalência em território nacional, quando da criação dos medicamentos genéricos, a Anvisa realizou entre 1999 e 2002 uma série de convênios com centros de pesquisa de Universidades e de Hospitais públicos, para financiamento da infra-estrutura necessária para a implementação de unidades clínicas e laboratórios adequados à condução de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência. Um total de 16 instituições foram contempladas com um volume de recursos de aproximadamente 17 milhões de reais.

Nem todas, no entanto, conseguiram implementar e manter a estrutura necessária para a Certificação em Boas Práticas de Bioequivalência/Biodisponibilidade de medicamentos. Ao final do ano de 2008, 6 instituições não haviam iniciado suas atividades e 2 estavam com certificado vencido, por não terem solicitado a renovação necessária.

Ainda assim, dentre as certificadas, verificou-se, por meio de dados obtidos nas notificações mensais sobre os níveis de produtividade dos Centros, que a grande maioria, apesar de devidamente autorizados pela Agência, estava com sua capacidade de operação ociosa. Na Figura 8 é apresentada a porcentagem dos estudos que tiveram ao menos uma etapa realizada por centros públicos entre os anos de 2002 e 2008, no montante de estudos realizados por centros nacionais.

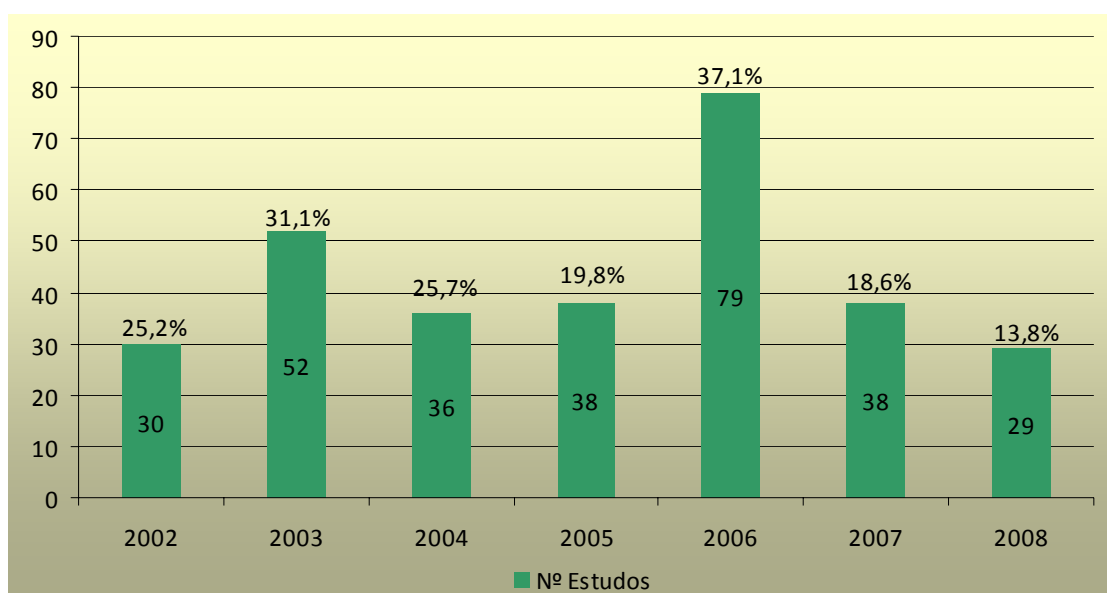


Figura 8: Percentual anual de estudos realizados no país com participação de centros públicos em ao menos uma etapa do ensaio, no período de 2002 a 2008 - Anvisa (2008).

No período avaliado a representatividade destes centros frente ao total da produtividade nacional variou bastante. Verificando o último ano, contudo, constatamos que apesar de que cerca de 30% de instituições certificadas serem públicas, essas tiveram participação em apenas 13,8% dos ensaios realizados no país. Os dados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição anual dos estudos realizados no país com participação de centros públicos em ao menos uma etapa do ensaio, no período de 2002 a 2008 - Anvisa (2008).

Ano	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Nº Estudos	30	52	36	38	79	38	29	302
% do total	25,2%	31,1%	25,7%	19,8%	37,1%	18,6%	13,8%	24,3%
Total	119	167	140	192	213	204	210	1245

Em virtude das dificuldades encontradas pelos centros públicos, a Agência decidiu reuni-los para discussão de seus sucessos e insucessos, a fim de fazer uma avaliação do investimento realizado e das dificuldades encontradas. Este encontro foi denominado de I Oficina de Trabalho entre Anvisa e Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência, e foi realizada entre os dias 16 e 17 de março de 2006. Este encontro teve ainda como objetivo, a discussão de estratégias para o fortalecimento dos centros públicos brasileiros, e de formas de interação destes centros com a rede de laboratórios farmacêuticos produtores oficiais e demais necessidades do SUS. Naquele momento, o modelo organizacional de rede, já existente para os laboratórios oficiais produtores de medicamentos, foi apresentado e sugerido aos centros como novo modelo de gestão (Anvisa, 2006a).

Ao final do encontro, os participantes vislumbraram como solução para sua inclusão de fato no mercado, sua organização na forma de uma rede, chamada Rede de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência, REQPIO, supondo que dessa forma poderiam organizar-se de forma mais eficiente, adequar suas infra-estruturas e obter mais facilmente acesso aos produtos e serviços necessários à execução de suas atividades. Dessa forma, poderiam competir de forma mais próxima aos Centros privados, grandes clientes das indústrias farmacêuticas. Esta organização teve como modelo a já existente Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos (Brasil, 2005), constituída por laboratórios oficiais fabricantes de medicamentos. A união desses laboratórios teve por finalidade racionalizar a produção oficial, bem como garantir o fornecimento de medicamentos considerados estratégicos ao SUS. A articulação dessas indústrias como rede, também almejou a aquisição

de insumos e serviços mais baratos e de forma mais regular e eficiente, bem como se constitui uma oportunidade de troca de experiências e tecnologias.

A sugestão de criação da REQBIO foi acatada e os centros se reuniram novamente em uma segunda oficina, entre 06 e 07 de julho de 2006, na qual foi apresentada uma minuta de Regimento Interno, discutida e aprovada por consenso pelos participantes.

Publicou-se, portanto, a Resolução da RDC nº 221, em 28/12/2006, que criou a Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência. Para adesão à Rede, os membros deveriam estar devidamente habilitados/certificados pela Anvisa. Esta norma determinou como objetivos gerais da Rede (Brasil, 2006):

I - desenvolver ações voltadas para a estruturação, organização e consolidação dos Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência, em busca da excelência técnico-científica de suas ações;

II - contribuir para a garantia da qualidade de fármacos e medicamentos no país, priorizando o efetivo comprometimento dessas unidades com as necessidades do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como integrante do Sistema Único de Saúde - SUS, por meio de estratégias que visem garantir e ampliar o acesso a medicamentos;

III - promover a interface da REQBIO com a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos; e

IV - promover a interface da REQBIO com a Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino e outras ações governamentais relacionadas.”

Para execução desses objetivos, foi instituído um Comitê Gestor com competência estabelecida para distribuir entre os participantes da Rede os estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência demandados pela Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos, promover ações para o suprimento dos insumos necessários à execução das atividades dos Centros, promover ações de cooperação para implantação das Boas Práticas de Laboratório e viabilizar a implantação de sistemas de informação e banco de dados, contemplando materiais e equipamentos especializados para a área de

atuação, entre outras relacionadas à promoção e divulgação de conhecimento e capacidade técnico-científica. A adesão à REQBIO não veda a captação de estudos de Indústrias privadas, porém estabelece como prioritário o atendimento às demandas da Rede, ou seja, dos laboratórios públicos.

Esta Resolução previu ainda, em seu Artigo 8º, a participação da Anvisa por meio de apoio para sua estruturação:

“A Anvisa apoiará a estruturação e funcionamento da Rede, em parceria com o Ministério da Saúde, mediante suporte técnico e administrativo, bem como contribuição para a capacitação dos Centros Públicos em assuntos de regulação sanitária, visando o alcance dos objetivos relativos às Políticas Públicas de Saúde” (Brasil, 2006).

Em 2008, durante o lançamento do PAC – Mais Saúde do Governo Federal foi estabelecida uma medida no Eixo 2 – Atenção à Saúde, que estabelece como meta *“Fomentar por meio da REQBIO - Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência, testes de bioequivalência para genéricos, de modo a propiciar o registro de 1.100 novos medicamentos até 2011.”* O Estabelecimento desta meta dentro de um importante programa do Governo demonstra que a política de fortalecimento dos Centros nacionais, em especiais os públicos está em consonância com a política do Governo para esta área. O valor total de recursos destinados ao cumprimento desta meta e de R\$ 75 milhões (Brasil, 2008).

Paralelamente ao investimento previsto no PAC – Mais Saúde, um primeiro volume de recursos foi destinado a membros da rede, após publicação de um edital de financiamento dessas instituições pela FINEP – Financiadora de Empresas e Projetos, empresa pública vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia (FINEP, 2007). De acordo com este edital, Seleção Pública de Instituições interessadas em obter apoio voltado à capacitação de equivalência farmacêutica e bioequivalência, seria disponibilizado um total de 6 milhões de reais para as instituições contempladas. Os recursos obtidos podem ser utilizados com material de consumo, *softwares*, instalação, recuperação e manutenção de equipamentos, despesas acessórias com importação, serviços de terceiros (pessoa física ou jurídica), capacitação de recursos humanos,

passagens, diárias, participação em eventos. Também estão incluídos equipamentos, material permanente e material bibliográfico, obras, instalações civis e reformas em geral necessárias ao desenvolvimento de cada projeto aprovado, além de bolsas de estudo.

O texto do edital deixou claro que este financiamento tem como objetivo a realização de ensaios e testes como suporte ao desenvolvimento de medicamentos de interesse do Sistema Único de Saúde - SUS, com o objetivo de contribuir para a ampliação da oferta de produtos certificados de acordo com procedimentos de avaliação da conformidade internacionalmente aceitos.

A seleção também levou em conta a produtividade dos centros, que também apresentaram planos estratégicos de consolidação da sua estrutura. Ao final do período estipulado no edital, nove (9) centros foram beneficiados, sendo três centros de bioequivalência e seis de equivalência farmacêutica contemplados. Alguns dos convênios já estão sem fase de execução (FINEP, 2008).

Em dezembro de 2008, a Rede conta com dezessete centros REQBIO, onze de Equivalência Farmacêutica e seis de bioequivalência. A Anvisa vem acompanhando as reuniões do Comitê Gestor da rede e fazendo as articulações necessárias para viabilizar a operacionalização de convênios ou contratos junto ao Ministério da Saúde e Laboratórios Públicos para a realização dos estudos necessários para o registro dos medicamentos desses laboratórios. Com isso a Anvisa e a REQBIO esperam obter a demanda necessária para garantir a sustentabilidade econômica para os Centros Públicos e torná-los de fato competitivos para atuarem no mercado junto aos centros privados. O primeiro convênio firmado com o Ministério da Saúde, para condução de estudos de laboratórios oficiais e medicamentos julgados importantes e prioritários pelo Ministério, está em fase de negociação.

V - DISCUSSÃO

O impacto de ações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no desenvolvimento dos Centros de bioequivalência no Brasil foi avaliado com apresentação de dois grandes campos de atuação da Anvisa.

O primeiro deles se refere à sua função primordial de regulamentação. Foram descritas atividades reguladoras que visaram estabelecer as bases e critérios para a comprovação da eficácia e segurança dos medicamentos genéricos e, posteriormente, similares, através da condução dos ensaios *in vivo*. O modelo adotado seguiu os vigentes nos Estados Unidos e Europa, diferindo no procedimento de Certificação. O Brasil adotou como rotina a exigência de uma autorização prévia para a realização desses estudos, por meio de inspeção e autorização das unidades clínica, analítica e estatística envolvidas. Essa ação foi determinante para a migração da realização dos estudos do exterior para o País e, conseqüentemente, para o desenvolvimento dos Centros aqui estabelecidos.

Outra importante inovação normativa foi a exigência de realização dos ensaios em comparação ao produto de referência registrado no País. Desta forma, estudos que eram previamente conduzidos fora do país utilizando medicamento comparador não existente no mercado brasileiro também deixaram de ser aceitos. Com essa nova exigência, as empresas, em sua maioria, optaram por realizar novos ensaios em Centros nacionais.

Posteriormente, em 2003, com a publicação das já mencionadas Resoluções RDC nº 133 e 134, a exigência de comprovação de eficácia e segurança de medicamentos cópia estendeu-se aos produtos classificados como similares, também conhecidos como “medicamentos de marca”. Os dados apresentados mostraram como após este período houve um crescimento no número de ensaios conduzidos no país. Por fim, destaca-se a publicação das mais recentes atualizações das normas que ditam as regras para os registros dos produtos similares e genéricos, Resoluções RDC nº 16 e 17, ambas de 2007, nas quais a mudança de maior impacto para os Centros foi a autorização para registro de medicamentos genéricos de produtos contraceptivos e hormônios

endógenos. A restrição a essa classe de medicamentos se devia justamente a suposição de que a quantificação desses fármacos seria difícil. O que ocorreu, no entanto, é que a Agência e os Centros concluíram que havia capacidade técnica e operacional disponível no país para a condução adequada desse tipo de estudo. A rigor, no início, poucos Centros possuíam equipamentos sensíveis o bastante para a dosagem desses ativos em matriz biológica. Porém, a experiência de inspeção a estes estabelecimentos mostrou que, em busca deste novo mercado, houve um substancial incremento na aquisição de equipamentos e de mão de obra especializada para este fim. Este nicho também é alvo dos Centros públicos membros da REQBIO. Grande parte dos projetos apresentado à FINEP contemplam a realização de análises de maior complexidade, e não somente do aumento da capacidade produtiva atualmente instalada.

Apesar dos Centros Nacionais estarem plenamente estabelecidos no mercado ainda precisam, em geral, passar por um processo de evolução no que tange à política de garantia de qualidade de seus processos. Esse é o principal ponto de defasagem que os Centros nacionais apresentam em relação aos internacionais.

Para os Centros públicos, apesar de representarem boa parcela do total dos Centros, essa proporção não se reflete no número de estudos realizados, como foi observado no período estudado. Uma alternativa de viabilidade de atuação para esses Centros se dá através da REQBIO, por meio da realização de estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência para os Laboratórios Oficiais produtores de medicamentos. Podem ainda contribuir no desenvolvimento farmacotécnico de formulações para esses laboratórios.

Para os Centros privados, que atuam geralmente em grandes laboratórios produtores de medicamentos nacionais, esses devem buscar além do aprimoramento de seu sistema de garantia da qualidade, se especializar e preparar tanto tecnicamente quanto tecnologicamente para atender as novas demandas do mercado, evitando a perda de estudos para centros internacionais, como ocorre hoje no caso dos estudos de hormônios.

VI - CONCLUSÃO

A evolução dos dispositivos regulatórios relacionados à condução dos estudos de bioequivalência no Brasil se deu de forma progressiva, com base em revisões contínuas que contribuíram para o aprimoramento dos regulamentos que estabelecem os critérios para a realização desses ensaios. Já a regulamentação dos centros, se deu em apenas dois momentos específicos, inicialmente em 2000 e posteriormente sua revisão em 2003, com a instituição dos procedimentos de certificação. Esta regulamentação carece de revisão, uma vez que se passaram seis anos desde sua implementação.

É inegável a evolução dos Centros Nacionais, tanto do ponto de vista técnico como operacional demonstrado a partir da capacidade de realização de estudos mais complexos. Outro ponto a ser destacado é a inversão da demanda de estudos no período analisado, passando de apenas 27% dos estudos em 2002 para os atuais 84% sendo realizados no País, e apenas 16% no exterior. Isso é reflexo do constante desenvolvimento da área de bioequivalência no Brasil, bem como do investimento dos Centros e da Indústria na aquisição de equipamentos de última geração no mesmo patamar dos centros internacionais.

Um indicador para avaliação da qualidade dos estudos produzidos pelos centros é a proporção de estudos reprovados frente aos aprovados. Como visto, no período de 2004 a 2007 houve uma redução de 27% para 17% de reprovação, sendo que apenas 8% dos casos de reprovação se deram por erro do centro, o que demonstra o atual estágio dos ensaios produzidos no País.

Destaca-se, por fim, o papel dos centros públicos na formação de recursos humanos com capacidade técnica para atuar nesta área, por estarem localizados dentro de instituições de pesquisa e ensino superior e atuarem na formação de pessoal qualificado tanto no nível de graduação, como na formação de Mestres e Doutores. Além dessa contribuição, a participação de centros públicos é extremamente relevante para a realização de estudos de laboratórios oficiais, foco dos últimos convênios realizados entre a REQBIO e o Ministério da Saúde.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anvisa. Consulta Pública nº36, de 30 de abril de 2002. 2002a. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[2649-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[2649-1-0].PDF). Acesso em: 23 de agosto de 2008.

Anvisa. Manual de boas práticas em biodisponibilidade e bioequivalência / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Anvisa, 2002b.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência: Relatório da I Oficina de Trabalho entre Anvisa e Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência. 2006a. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/eventos/oficina_de_trabalho/oficina_trabalho_anvisa_centros_publicos.pdf. Acesso em: 25 de agosto de 2008.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência: Relatório de Produtividade dos Centros de Bioequivalência 2002/2005 – Consolidado. 2006b. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/estatisticas/relatorio_2002_2005_consolidado.pdf. Acesso em: 25 de abril de 2009.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência: Histórico. 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/historico.htm>. Acesso em: dezembro de 2007.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência: Centros Nacionais cancelados, indeferidos e que não solicitaram a certificação secundária. 2009a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/centros/nacionais/cancelados.htm>. Acesso em: 25 de abril de 2009.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência: Centros Nacionais Certificados. 2009b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/centros/nacionais/certificados.asp>. Acesso em: 25 de abril de 2009.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência: Centros Internacionais cancelados, indeferidos e que não solicitaram a certificação secundária. 2009c. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/centros/internacionais/cancelados.htm>. Acesso em: 25 de abril de 2009.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência: Centros Internacionais Certificados. 2009d. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/centros/internacionais/certificado_portugues.asp. Acesso em: 25 de abril de 2009.

Anvisa. Medicamento genérico: Profissionais de Saúde: Confiabilidade e Qualidade. 2009e. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/confiabilidade.htm>. Acesso em: 08 de maio de 2009.

Anvisa. Medicamentos: Bioequivalência. 2009f. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/index.asp>. Acesso em: 25 de abril de 2009.

Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre o Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1990.

Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 793, de 05 de abril de 1993. Altera os Decretos 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1993.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1998.

Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, estabelece o medicamento genérico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1999a.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 391 de 09 de agosto de 1999. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos no Brasil. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1999b.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 41 de 28 de abril de 2000. Regulamentar o cadastramento de empresas interessadas em se habilitarem à realização de ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2000.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 10 de 2 de janeiro de 2001. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2001.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 84 de 19 de março de 2002. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2002.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 103 de 08 de maio de 2003. Determina que os Centros que realizam estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência para fins de registro de medicamentos deverão observar as normas e regulamentos técnicos em vigor.. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003a.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 133 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003b.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 134 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003c.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 135 de 29 de maio de 2003. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003d.

Brasil. Lei Lei nº 10.669, de 14 de maio. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos.. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2003e.

Brasil. Anvisa. Portaria nº 843 de 2 de junho de 2005. Cria a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2005.

Brasil. Anvisa. Resolução - RDC nº 221, de 28 de dezembro de 2006. Cria a Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2006.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 16 de 2 de março de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2007a.

Brasil. Anvisa. Resolução – RDC nº 17 de 2 de março de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Similares. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2007b.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Mais Saúde: Direito de todos – 2008-2011. 2008. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pacsauade/pdf/mais_saude_direito_todos_2ed_p4.pdf. Acesso em 25 de agosto de 2008.

Bueno, Eduardo. À sua saúde: A Vigilância Sanitária na história do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2005.

Bueno, Márcia M. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciência Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2005.

CRF-SP. O que os farmacêuticos devem saber sobre Medicamentos Genéricos (1ª parte) – Revista do Farmacêutico, Ed. 43, Março/2000, CRF-SP. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/rol/imprensa/rfedic43/destaque.htm>. Acesso em: 05/04/2009.

Ferreira, K. A. e Lopes, R. A. Metanálise em Estudos de Bioequivalência: Aplicação em Estudos de Medicamentos Genéricos Registrados no Brasil. Revista Brasileira de Vigilância Sanitária. (em publicação). 2007.

FINEP. Carta-Convite MCT/FINEP – Ação Transversal – TIB – Equivalência Farmacêutica – 11/2007. Edital. 2007. Disponível em: http://www.finep.gov.br/fundos_setoriais/acao_transversal/editais/Carta_Convite_TIB_Farmacos_11_2007.pdf. Acesso em: 25 de agosto de 2008.

FINEP. Carta-Convite MCT/FINEP – Ação Transversal – TIB – Equivalência Farmacêutica – 11/2007. Resultado final. 2008. Disponível em: http://www.finep.gov.br/fundos_setoriais/acao_transversal/resultados/TIB_Equivalencia_Farmacêutica_2007_%20Resultado_Site_FINAL.pdf. Acesso em: 25 de agosto de 2008.

Luiza, Vera Lúcia; Castro, Cláudia Garcia S. O.; Nunes, Joaquim Moreira. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade – custo. Cadernos de Saúde Pública. 1999. 15(4): 769-776.

Organização Pan-americana da Saúde. Introdução. In: Workshop: Perspectivas para o fortalecimento dos mercados de medicamentos similares e genéricos em países em desenvolvimento. Brasília: Anvisa, OPAS, 2003. Disponível em www.opas.org.br. Acesso em: 30 ago. 2008.

Pinheiro, M.C.G. Equivalência farmacêutica: proposta de manual para implantação e a padronização de centros em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2004. p. 22-32.

Pró-Genéricos. Medicamentos Genéricos, Mercado, 2009. Disponível em: <http://www.progenericos.org.br/mercado.shtml>. Acesso em 25 de abril de 2009.

Quental Cristiane, Salles Filho Sérgio. Clinical Trials: Brazilian capability to evaluate drugs and vaccines. Rev. bras. epidemiol. 2006. 9(4): 408-424.

ANEXO 1

Formulário de Relatório Mensal de Produtividade de estudo de Bioequivalência



ANEXO IV

RELATÓRIO MENSAL
ENSAIOS DE BIODISPONIBILIDADE /BIOEQUIVALÊNCIA DE
MEDICAMENTOS

01 – IDENTIFICAÇÃO DO CENTRO
Nome do Centro:
Investigador Principal:
Mês e Ano de Referência:

02 –DADOS DOS MEDICAMENTOS TESTADOS		
Contratante:		
Código do Protocolo ou estudo:		
	Medicamento Teste	Medicamento Referência
Nome do Fabricante		
Nome do Medicamento		
Forma Farmacêutica		
Concentração		
Número do Lote		
Data de Fabricação		
Data de Validade		

ETAPAS REALIZADAS

03 - ETAPA CLÍNICA			
Unidade de Internação:			
Laboratório de Análises Clínicas:			
Responsável pela Etapa:			
Terceirização (Preencher caso haja terceirização da etapa): <input type="checkbox"/> Terceirizado <input type="checkbox"/> Não se Aplica			
Contratado:			
<input type="checkbox"/> Etapa Concluída	<input type="checkbox"/> Etapa em andamento	Data início:	Data conclusão:
Número de Voluntários Internados :			
Número de Voluntários Desistentes :			
Registro de intercorrências (Ex. efeitos adversos, perda de amostras, etc.):			



04 - ETAPA ANALÍTICA

Nome do Laboratório:

Responsável pela Etapa:

Terceirização (Preencher caso haja terceirização da etapa):

Terceirizado Não se Aplica

Contratado:

Etapa Concluída Etapa em andamento

Data início:

Data conclusão:

Registro de intercorrências (Ex. amostras faltantes, número de repetições, etc.):

05 - ETAPA ESTATÍSTICA

Responsável pela Etapa:

Terceirização (Preencher caso haja terceirização da etapa):

Terceirizado Não se Aplica

Contratado:

Etapa Concluída Etapa em andamento

Data início:

Data conclusão:

Registro de intercorrências (Ex. Detecção de valores atípicos, procedimentos.):

Resultado Final:

Bioequivalente Não-Bioequivalente

06 - OBSERVAÇÕES

Este campo é destinado para as observações que se façam necessárias acerca do ensaio em questão.

RELATÓRIO MENSAL DE CAPACIDADE OPERACIONAL

07 - CAPACIDADE OPERACIONAL

De acordo com a Capacidade Operacional deste Centro, solicitamos a gentileza de informar se a mesma se encontra totalmente preenchida ou apresenta ociosidade. Neste caso, quais etapas encontram-se ociosas?



Observações:

1. Este formulário deve ser preenchido para cada medicamento testado, pelo Centro responsável, informando a situação do ensaio para cada uma das etapas, no respectivo mês.
2. Os formulários devidamente preenchidos (relativos ao mês precedente) devem ser encaminhados a ANVISA até o dia 15 de cada mês.
3. No caso de terceirização, informar o Centro responsável no Campo “Contratado”.
4. Deve-se considerar a Etapa Clínica “em andamento”, a partir do início da triagem de voluntários;
5. Deve-se considerar a Etapa Analítica “em andamento”, a partir do recebimento das amostras dos voluntários pelo laboratório responsável.
6. No campo relativo ao nome do medicamento testado, deverá ser obrigatoriamente informado o nome do princípio ativo da formulação, e em seguida o nome fantasia, caso exista.
7. O Centro terceirista também deverá preencher o relatório de atividades, informando o nome do Centro para o qual realizou a etapa no item 02- Dados dos Medicamentos Testados, campo “Contratante”. As informações relativas as demais etapas, que não são de sua responsabilidade, não necessitarão de preenchimento.
8. No caso de ociosidade com relação às atividades no respectivo mês, o Centro deverá remeter uma via do relatório de atividades informando essa situação no item 07- Capacidade Operacional.
9. Nos campos data de início e data de conclusão deverá ser informado: na Etapa Clínica a data da primeira e da última internação; na Etapa Analítica a data de início da validação e término das corridas analíticas; na Etapa Estatística a data de início e término da análise.