

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Cristiane Roberta dos Santos Teodoro

Compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo no Brasil

Rio de Janeiro

2017

Cristiane Roberta dos Santos Teodoro

Compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dra. Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Rosângela Caetano.

Rio de Janeiro

2017

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

T314c Teodoro, Cristiane Roberta dos Santos
Compras federais de medicamentos sem registro sanitário
ativo no Brasil. / Cristiane Roberta dos Santos Teodoro. --
2017.
193 f. : tab. ; graf.

Orientadora: Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro.
Coorientadora: Rosângela Caetano.
Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro,
2017.

1. Registro de Produtos. 2. Governo Federal.
3. Jurisprudência. 4. Medicamentos Essenciais - economia.
5. Financiamento Governamental. 6. Brasil. I. Título.

CDD – 22.ed. – 615.10981

Cristiane Roberta dos Santos Teodoro

Compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Aprovada em: 13 de fevereiro de 2017.

Banca examinadora

Prof.^a Dra. Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Instituto de Medicina Social

Prof.^a Dra. Tatiana Chama Borges Luz
Fundação Oswaldo Cruz (MG)

Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgartten
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Vera Lúcia Edais Pepe
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Rosângela Caetano (Coorientadora)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Instituto de Medicina Social

Prof.^a Dra. Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Quantas etapas vencidas até esse momento! E são tantos os agradecimentos, que não me será possível enumerar todos.

Agradeço, antes de tudo, a Deus pela mais preciosa oportunidade que me concedeu: a de viver! Agradeço ao amado Mestre Jesus por essa e outras valiosas oportunidades de crescimento, e ao meu anjo guardião por toda proteção e amparo ao longo da minha vida.

Aos meus principais incentivadores de mais essa jornada: minha mãe Sílvia, pessoa imprescindível em toda minha vida, Paulo Victor, Claudio e professor Sérgio Fracalanza. Agradeço igualmente a toda minha família pelo amparo, pelas conversas e por todo encorajamento a mim direcionado. Aos queridos amigos, novos ou de longa data, que sempre aparecem no momento certo para somar. Muito obrigada também aos colegas e professores do LIMM (IMPG/UFRJ).

Ofereço um agradecimento especial às minhas orientadoras queridas, Claudia Osorio-de-Castro e Rosângela Caetano, por todo aprendizado que me proporcionaram e por todo carinho, paciência e amizade durante os cinco anos de convivência. Saibam que vocês são minha inspiração, como profissionais e como pessoas.

Agradeço profundamente à banca examinadora pela participação e pelas importantes contribuições, à pós-graduação em Saúde Pública, e à ENSP/Fiocruz pelo acolhimento e pela felicidade de ser aluna dessa instituição.

Meus sinceros agradecimentos a todos os pesquisadores e funcionários do Departamento de Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (NAF/ENSP), bem como ao Dr. André Reis e à ANVISA, que me possibilitaram seguir em frente com o trabalho agora apresentado.

À CNPq e à Capes pelos fomentos em pesquisa.

A utopia está lá no horizonte. Me aproximo dois passos, ela se afasta dois passos. Caminho dez passos e o horizonte corre dez passos. Por mais que eu caminhe, jamais alcançarei. Para que serve a utopia? Serve para isso: para que eu não deixe de caminhar.

FERNANDO BIRRI

RESUMO

O registro de medicamentos é um requisito fundamental para as compras públicas de medicamentos no Brasil, por ser instrumento regulatório essencial na avaliação da qualidade, segurança e eficácia, pautando a alocação e racionalização de recursos. O presente estudo teve por objetivo investigar as compras federais de medicamentos sem registro ativo no Brasil, de 2004 a 2013. Dados das compras no período foram obtidos através do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Medicamentos comprados com identificação incompleta (ausência de nome conforme a Denominação Comum Brasileira, forma farmacêutica ou dose), assim como radiofármacos, medicamentos dinamizados, manipulados e medicamentos de notificação simplificada, foram excluídos. Cada medicamento teve sua situação de registro no momento da aquisição definida por meio do Diário Oficial da União (DOU). Foram realizados o mapeamento e caracterização das compras de medicamentos sem registro sanitário ativo na ANVISA e, em seguida, foram selecionados dois casos de compras de medicamentos sem registro para análise de evidências relativas a segurança e eficácia, e a aspectos regulatórios. Foram identificadas 614 compras no período estudado, correspondendo a 65 medicamentos sem registro ativo e 48 princípios ativos diferentes. Observou-se tendência crescente no número de compras, princípios ativos, medicamentos não aprovados e gastos em dez anos. Em 51% das compras, medicamentos foram adquiridos antes de obterem a aprovação para comercialização. Os litígios de saúde representaram 81,9% do total de compras de medicamentos não registrados no Brasil durante o período. Nos dois casos selecionados, a lenalidomida teve a solicitação de registro indeferida pela ANVISA, e a drotrecogina alfa foi retirada do mercado mundial, após uma década, por falha de eficácia e risco de grave hemorragia. Avaliações consistentes de segurança e eficácia devem ser realizadas periodicamente ao longo do ciclo de vida dos medicamentos, evitando prejuízos à saúde dos usuários. Ademais, dada a regulamentação vigente no Brasil, as compras de medicamentos não registrados podem aumentar no futuro próximo. As tendências nas compras de medicamentos sem registro ativo devem ser examinadas, e seus determinantes analisados frente às políticas públicas vigentes.

Palavras-chave: Registro de medicamentos. Governo Federal. Litígio. Brasil.

ABSTRACT

While an essential regulatory tool in assessing quality, safety and effectiveness, medicines licensing is a fundamental requirement for public procurement of medicines in Brazil. This study aimed to investigate federal purchases of unlicensed medicines in Brazil, from 2004 to 2013. Federal procurement data were obtained from the General Services Administration Comprehensive Database (SIASG). Purchased items with incomplete identification as to drug name (according to Brazilian Nonproprietary Name), dosage form and concentration, as well as radiopharmaceuticals, dynamized and compounded drugs, and medicines with license waivers were excluded. Each procured item was cross-referenced to its active license status in the Brazilian National Register (DOU). Mapping and characterization of purchases of medicines without active drug registration status in ANVISA were performed. Two cases of medicines with canceled licenses were examined for evidence of safety, efficacy and regulatory aspects. There were 614 purchases in the ten-year period, corresponding to 65 unlicensed medicines and to 48 different active substances. A growing trend was observed in number of purchases, active substances, unlicensed medicines and expenditures in the period. Medicines in 51% of purchases were procured before obtaining marketing approval. Health litigation accounted for 81.9% of total purchases of unlicensed medicines in Brazil during the period. Given the current regulations in Brazil, the surge of unlicensed medicines procurement may increase in the near future. Lenalidomide had its approval request rejected by ANVISA and drotrecogin alfa was withdrawn from the world market after a decade, due to lack of efficacy and risk of severe bleeding. Consistent safety and efficacy assessments should be conducted periodically throughout the life cycle of drugs, so that health hazards may be avoided. Additionally, given the current regulations in Brazil, the surge in unlicensed medicines procurement may increase in the near future. Trends in purchases of unlicensed medicines should be looked into, especially their determinants, in face of existing public policy.

Keywords: Drug approval. Federal Government. Litigation. Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fases do desenvolvimento de um novo medicamento.....	25
Figura 2 -	Curva do ciclo de vida das tecnologias médicas.....	80
Figura 3 -	Distribuição anual das compras sem especificação completa ou de medicamentos não destinados a uso humano (n=21.277). Brasil, 2004-2013.....	109
Figura 4 -	Distribuição anual e tendência do número de compras de medicamentos sem registro sanitário ativo comprados pelo Governo Federal (n=614). Brasil, 2004-2013.....	110
Figura 5 -	Distribuição anual e tendência do número de medicamentos sem registro sanitário ativo comprados (n=64). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	113
Figura 6 -	Distribuição anual e tendência do número de princípios ativos presentes nos medicamentos sem registro sanitário ativo comprados (n=48). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	113
Figura 7 -	Justificativas das compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo (n=614). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	129
Figura 8 -	Percentual das justificativas das compras de medicamentos sem registro ativo por ano (n=614). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	129
Figura 9 -	Distribuição anual e tendência dos gastos federais com compras de medicamentos sem registro sanitário ativo (n=614). Brasil, 2004-2013.....	133

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Categorias de registro de medicamento previstas pela ANVISA até a presente data	51
Quadro 2 -	Principais mecanismos de aceleração da concessão do registro sanitário de medicamentos pela FDA	64
Quadro 3 -	Principais vias regulatórias de aceleração da concessão do registro sanitário pela EMA.....	72
Quadro 4 -	Classificação de Nível de Evidência Científica do <i>Oxford Centre for Evidence Based Medicine</i>	107
Quadro 5 -	Força da evidência	107
Quadro 6 -	Força de recomendação.....	108
Quadro 7 -	Incorporação pelo SUS de medicamentos que obtiveram registro sanitário após a compra. Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	118
Quadro 8 -	Características do registro sanitário inicial nas agências regulatórias estudadas	135
Quadro 9 -	Medicamentos cancelados por motivos de segurança e com solicitação de registro inicial indeferida pela ANVISA: quantidade comprada, classificação ATC e evidências.....	137

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Categorização dos medicamentos sem registro sanitário ativo (n=614). Compras do Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	116
Tabela 2 -	Compras de medicamentos sem registro sanitário ativo, segundo a ATC (n=614). Compras do Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	124
Tabela 3 -	Modalidades de compras de medicamentos sem registro sanitário ativo (n=614). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.....	127

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification (System)</i>
AcordoTRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
AF	Assistência Farmacêutica
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
AL	América Latina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área total sob a curva
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
Cateme	Câmara Técnica de Medicamentos
Catmat	Catálogo de Materiais
Catser	Catálogo de Serviços
CBPFC	Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologias
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNJ	Conselho Nacional de Justiça
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Comprasnet	Portal de Compras do Governo
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional

DDD	Dose Diária Definida
DOU	Diário Oficial da União
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFSOLI	Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Imediata
GATT	<i>General Agreement on Tariffs and Trade</i>
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPP	Hipertensão Pulmonar Primária
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IN	Instrução Normativa
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
MPOG	Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PAS	Processo Administrativo Sanitário
PDCT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
Sicaf	Cadastro Único de Fornecedores

SIDEC	Sistema de Divulgação Eletrônica de Compras
Siops	Sistema de Orçamentos Públicos em Saúde
Sispp	Sistema de Preços Praticados
SNC	Sistema Nervoso Central
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
Sobravime	Sociedade Brasileira de Vigilância em Medicamentos
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TRE	Terapia de Reposição Enzimática

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
2.1	MEDICAMENTOS E ESSENCIALIDADE.....	22
2.2	DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS: ESTUDOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS.....	24
2.3	REGULAÇÃO SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS.....	29
2.4	REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL.....	32
2.4.1	Conceito e relevância.....	32
2.4.2	Arcabouço normativo do registro de medicamentos no Brasil: primeiras regulamentações.....	38
2.4.3	A criação da ANVISA e as recentes normas sobre registro.....	41
2.4.4	Suspensão e cancelamento do registro de medicamentos no Brasil.....	55
2.5	REGISTRO SANITÁRIO NOS ESTADOS UNIDOS E COMUNIDADE EUROPEIA.....	58
2.5.1	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	58
2.5.2	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	67
2.5.3	Harmonização dos processos de aceleração da concessão de registro sanitário entre a FDA e a EMA.....	73
2.6	INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM LISTAS BRASILEIRAS DE FINANCIAMENTO PÚBLICO.....	75
2.6.1	Relação de medicamentos essenciais e perfil da incorporação de medicamentos em listas de financiamento público.....	75
2.6.2	Medicamentos incorporados ao sistema de saúde brasileiro: mecanismos de adoção e obsolescência.....	77
2.7	COMPRAS, GASTOS E JUDICIALIZAÇÃO DA DEMANDA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL.....	82
2.7.1	Compras e gastos com medicamentos no Brasil.....	82
2.7.2	Demandas judiciais de medicamentos.....	91
3	OBJETIVOS.....	96
3.1	OBJETIVO GERAL.....	96

3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	96
4	MÉTODOS	97
4.1	OBJETO.....	97
4.2	PROPOSTA DE INVESTIGAÇÃO.....	97
4.3	DESENHO E PERÍODO DE ESTUDO.....	97
4.4	DEFINIÇÕES OPERACIONAIS.....	97
4.5	FONTES DE DADOS.....	99
4.5.1	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)	99
4.5.2	Imprensa Nacional	100
4.5.3	Documentos das Agências Reguladoras	101
4.5.4	Base de Dados da WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology	101
4.5.5	Outras fontes	101
4.6	CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO DAS COMPRAS VERIFICADAS SOBRE O STATUS DO REGISTRO.....	101
4.6.1	Inclusão	101
4.6.2	Exclusão	102
4.7	BANCO DE DADOS.....	102
4.8	ETAPAS DO ESTUDO E ANÁLISE.....	103
4.8.1	Preparo do banco de dados e mapeamento das compras federais de medicamentos sem registro ativo	103
4.8.2	Avaliação das evidências relativas à segurança e eficácia de casos selecionados de medicamentos comprados por órgãos federais brasileiros com registro sanitário indeferido ou cancelado pela ANVISA por questões de segurança	105
4.9	QUESTÕES ÉTICAS.....	108
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	109
5.1	PERFIL DAS COMPRAS FEDERAIS DE MEDICAMENTOS SEM REGISTRO SANITÁRIO ATIVO.....	109
5.1.1	Características gerais das compras de medicamentos sem registro sanitário ativo	110
5.1.2	Perfil das compras de medicamentos sem registro sanitário	

	ativo e aspectos relacionados à segurança e eficácia.....	112
5.1.3	Categorização das compras de medicamentos sem registro ativo.....	115
5.1.4	Medicamentos com registro sanitário obtido após a compra.....	117
5.1.5	Medicamentos cujos registros sanitários não foram encontrados.....	119
5.1.6	Medicamentos com solicitação ou renovação de registro indeferida pela ANVISA.....	120
5.1.7	Medicamentos com registro expirado.....	121
5.1.8	Medicamentos com registro cancelado por questões de segurança.....	121
5.1.9	Medicamentos com registros cancelados a pedido do fabricante.....	122
5.1.10	Classificação dos medicamentos comprados sem registro sanitário ativo pelo sistema ATC.....	123
5.1.11	Caracterização dos órgãos compradores de medicamentos sem registro sanitário ativo.....	126
5.1.12	Modalidades de compras dos medicamentos sem registro ativo.....	127
5.1.13	Ações judiciais como justificativa predominante para as aquisições de medicamentos sem registro sanitário ativo.....	128
5.1.14	Gastos federais estimados com medicamentos sem registro sanitário ativo.....	132
5.2	CASOS SELECIONADOS DE MEDICAMENTOS COMPRADOS COM REGISTRO SANITÁRIO CANCELADO OU SOLICITAÇÃO INDEFERIDA PELA ANVISA: EVIDÊNCIAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS.....	134
5.2.1	CASO 1: LENALIDOMIDA.....	138
5.2.2	Tecnologia, indicações e evidências de eficácia e segurança segundo a literatura.....	138
5.2.3	Trajetória do produto nas Agências Reguladoras.....	142
5.2.4	Histórico das compras federais de lenalidomida.....	145

5.2.5	Conclusão.....	147
5.2.6	CASO 2: DROTRECOGINA ALFA.....	148
5.2.7	Tecnologia e indicações.....	148
5.2.8	Evidências de eficácia e segurança segundo a literatura.....	149
5.2.9	Trajetória do produto nas Agências Reguladoras estudadas.....	151
5.2.10	Histórico de compras federais de drotrecogina alfa.....	156
5.2.11	Conclusão.....	158
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	159
	REFERÊNCIAS.....	162
	APÊNDICE A – ARTIGO 1	180
	APÊNDICE B – ARTIGO 2	186

1 INTRODUÇÃO

O Problema

Esta tese teve por objeto o exame das compras e gastos federais com medicamentos em um período de dez anos (2004 a 2013), com especial foco no registro sanitário dos produtos envolvidos nestas aquisições.

O registro sanitário de medicamentos é um instrumento regulatório essencial utilizado pelas autoridades sanitárias na avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos produtos candidatos à comercialização ou consumo. Através dele, os Estados têm o papel de mediar os interesses das indústrias farmacêuticas e os da saúde pública (GAVA, 2005; RAWLINS, 2012).

Visto que informações sobre o risco real de qualquer medicamento no momento da concessão do primeiro registro sanitário são limitadas, as revalidações do registro sanitário são fundamentais para que haja avaliação periódica dos medicamentos disponíveis no mercado, a fim de se monitorar os reais efeitos e os riscos associados ao seu uso (PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014).

No Brasil, o registro sanitário é requisito primário para que o medicamento (a) possa ser adquirido em compras públicas e (b) possa pertencer ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), bem como para ser apreciado para eventual incorporação à tabela de pagamentos de procedimentos do Sistema Único de Saúde (SUS).

Nas compras e licitações públicas de medicamentos, todos os medicamentos adquiridos, sob qualquer modalidade de compra (BRASIL, 1993; 2002a), deverão ter registro, notificação ou serem declarados dispensados de registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 1998a). Esta Agência é o órgão competente do Ministério da Saúde (MS) responsável pela regulamentação e controle do mercado quanto aos riscos passíveis da comercialização e consumo no mercado nacional (BRASIL, 1999a).

Somente alguns casos de dispensa de registro para aquisição de medicamentos são previstos na legislação sanitária brasileira: medicamentos novos para uso exclusivamente experimental e sob controle médico, havendo a possibilidade de serem importados mediante expressa autorização do Ministério da Saúde pelo prazo de até três anos, quando se fará

obrigatório seu registro (BRASIL, 1976). Posteriormente, a Lei nº 8.077, de 2013, dispõe sobre outros casos de dispensa de registro sanitário (BRASIL, 2013a):

“imunobiológicos, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas”

e

“em casos de grave risco à saúde e desde que comprovada a indisponibilidade no mercado nacional de substitutos terapêuticos registrados, a ANVISA poderá estabelecer procedimentos simplificados para viabilizar o fornecimento de medicamentos pelo SUS”.

Dentre esses procedimentos simplificados que têm por objetivo favorecer o acesso da população a tratamentos não disponíveis no país, pode-se citar a RDC nº 08, de 2014 (BRASIL, 2014a), que autoriza a importação de medicamentos sem registro ativo elencados pela ANVISA em caráter excepcional.

A questão do acesso a medicamentos tem sido assunto exaustivamente debatido há vários anos (BERMUDEZ, 2014). A garantia do acesso pela população a medicamentos considerados essenciais é preconizada pela Política Nacional de Medicamentos (PNM) (BRASIL, 1998b) e consiste em um dos eixos estratégicos da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (BRASIL, 2004a). Sendo assim, a concepção inicial da RENAME era baseada na seleção criteriosa de um número restrito de medicamentos essenciais, com características asseguradas de maior eficácia, segurança, qualidade e menor custo (WANNMACHER, 2006). Seu objetivo primordial era atender à maioria das condições patológicas prevalentes no país e servir como ferramenta racionalizadora da aquisição, distribuição e produção nacional de medicamentos (BRASIL, 2001a; 2004a; WANNMACHER, 2006; SANTOS-PINTO et al, 2013).

A RENAME 2012, contudo, trouxe novo entendimento sobre medicamentos essenciais – “aqueles definidos pelo SUS para garantir o acesso ao usuário ao tratamento medicamentoso” (BRASIL, 2012a) com quantidade expressiva de inclusões, se comparada às edições anteriores. Desse modo, FIGUEIREDO, SCHRAMM & PEPE (2014, p. 2351) asseveram que:

“(...) em meio a esse contexto de grande oferta de produtos, a RENAME 2012 parece ter sido tensionada tanto por pressões do crescente mercado de novas tecnologias em saúde, como pelas oportunidades políticas de ofertar medicamentos, muitas vezes presentes em ações judiciais, deixando de ser

uma relação de medicamentos essenciais e se tornando uma lista de financiamento da assistência farmacêutica.”

A regulamentação da assistência terapêutica e da incorporação de tecnologia em saúde implementada pela Lei nº 12.401, de 2011, teve como meta primordial a ampliação no acesso pela população a medicamentos e procedimentos em saúde com maior conteúdo tecnológico (BRASIL, 2011a). No entanto, a inclusão de novos produtos nas listas de financiamento público, muitas vezes deficientes de evidências científicas que comprovem a melhoria da eficácia e segurança em relação a outras tecnologias já disponíveis no mercado, acarreta desperdício de recursos e tem pouco impacto na melhoria do acesso (SANTOS-PINTO *et al*, 2013; FIGUEIREDO *et al*, 2014).

O acesso a medicamentos no Brasil pode ser garantido através de liminares que, por diversas vezes, determinam o atendimento a prescrições de produtos novos, de elevado custo ao sistema de saúde, ou mesmo não disponibilizado no país (CHIEFFI & BARATA, 2010). Estudos apontam a imposição de ações judiciais para a aquisição de medicamentos, mesmo que não registrados na ANVISA, e consequentemente com perfil de benefício/risco questionável (SARTÓRIO, 2004; MARQUES & DALLARI, 2007; PEREIRA *et al*, 2010; CHIEFFI & BARATA, 2009; FIGUEIREDO, 2010).

As demandas judiciais interferem de modo significativo nas políticas de saúde brasileiras, atuando como mecanismo de pressão para a concessão da autorização para consumo e comercialização de medicamentos no país, assim como para sua posterior incorporação pelo sistema de saúde público (CHIEFFI & BARATA, 2010; MACHADO *et al*, 2011). Ademais, no que se refere às compras realizadas por entes governamentais, as demandas judiciais de medicamentos dão ensejo à prática de preços estabelecidos pela própria indústria, visto a inexistência de concorrentes (CHIEFFI & BARATA, 2010).

A compreensão das questões que envolvem a compra federal de medicamentos não registrados no Brasil pode elucidar os caminhos que são percorridos pelos entes governamentais na efetivação das compras públicas, oferecendo maior transparência aos objetivos traçados pelas políticas públicas e viabilizando maior controle pela sociedade.

Justificativa

A evolução expressiva dos gastos federais com medicamentos tem se tornado um imenso desafio a ser gerenciado, a fim de que se alcance a sustentabilidade do sistema de saúde com qualidade nas aquisições. Assim, avaliar a aquisição de bens ou a contratação de serviços pelo poder público, em uma conjuntura em que o debate sobre os gastos públicos assume crescente importância no cenário macroeconômico nacional, mostra-se imprescindível. As compras públicas representam não somente modo de execução de políticas públicas, mas também um complexo sistema baseado em um arcabouço legal, concebido por tomadores de decisão, altamente regulado pelo Estado (CARVALHO, 2012).

O registro sanitário de medicamentos é o contrato firmado entre produtor e Estado, com a finalidade de resguardar seu uso racional, assim como suas características técnicas. A avaliação cuidadosa de medicamentos candidatos ao registro e em suas revalidações após sua entrada no mercado visa à salvaguarda de recursos e proteção da saúde pública frente aos riscos associados a medicamentos sem evidências robustas de segurança, eficácia e qualidade. Nesse contexto, compras governamentais de medicamentos sem registro sanitário ativo não deveriam ocorrer (BRASIL, 1998a), com exceção dos casos previstos por lei (BRASIL, 1976; 2003a; 2013a).

A implementação e acompanhamento das políticas farmacêuticas são essenciais para garantir que os contratos públicos sejam efetivamente regulados, evitando, desse modo, eventuais tensões para a aprovação de medicamentos inseguros ou ineficazes e sua posterior incorporação ao sistema público de saúde. Desse modo, investigar se o governo federal vem realizando compras que não atendem ao regulamentado, bem como conhecer o perfil dessas compras e evidências científicas que respaldem sua introdução e permanência no mercado, pode agregar subsídios que ajudem na garantia dessas políticas, seja em relação à segurança dos indivíduos, seja no que se refere ao melhor emprego dos recursos do sistema de saúde.

Esta tese examinou as compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo no país, realizadas entre os anos de 2004 e 2013, caracterizando esse tipo de aquisição no que se refere aos gastos envolvidos, aos órgãos governamentais demandantes, as classes terapêuticas mais solicitadas, as justificativas dessas aquisições públicas. Analisou, de forma mais detalhada, casos selecionados de compras de medicamentos com registro cancelado por questões de segurança no momento de sua aquisição ou cujo requerimento pelas empresas estivesse indeferido, buscando evidências científicas para o embasamento dessa tomada de

decisão por parte da ANVISA, comparando tais decisões com as realizadas pela FDA e pela EMA.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MEDICAMENTOS E ESSENCIALIDADE

A legislação brasileira define medicamento como produto farmacêutico, obtido ou elaborado atendendo a pressupostos técnicos, com propriedades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). Todas essas finalidades atribuídas ao medicamento lhe conferem função simbólica significativa em nossa sociedade, conforme discutido por Cordeiro (1980) *apud* Lefèvre (1983, p. 500):

“(...) os medicamentos ocupam o lugar de símbolos e representações que obscurecem os determinantes sociais das doenças, iludem os indivíduos com a aparência da eficácia científica e, como mercadoria, realizam o valor e garantem a acumulação de um dos segmentos mais lucrativos do capital industrial.”

A função simbólica do medicamento como representação de “saúde” pressupõe que a enfermidade seja considerada um fato orgânico, cuja resolução ocorre por meio da mercadoria “remédio” (LEFÈVRE, 1983). Assim, segundo Lefèvre (1991), o consumo dessa mercadoria deve ser encarada como uma questão de Saúde Pública, onde se observa uma expressão social da hegemonia da mercadoria nas sociedades industriais contemporâneas (LEFÈVRE, 1991). As indústrias se utilizam estrategicamente dos meios de comunicação de massa para veicular não apenas a propaganda de determinados “remédios”, mas todo um imaginário de “saúde perfeita” que seu consumo pode proporcionar (CAMARGO JR, 2007; VIDOTTI, 2007).

Um artefato teórico que auxilia na sistematização do conhecimento disponível sobre determinadas modalidades de sofrimento apresentadas pelos pacientes é o conceito de doença (CAMARGO JR, 2007). Seu entendimento facilita a seleção e o acompanhamento de processos terapêuticos. Contudo, a hipertrofia da dimensão orgânica da saúde, a concepção de necessidade de saúde e a centralidade na categoria doença, propostos pelo modelo biomédico, têm ocasionado diversos resultados indesejáveis. Dentre tais resultados, pode-se enumerar a supervalorização da tecnologia “dura” na produção de diagnósticos, a redução da terapêutica à prescrição medicamentosa, a ênfase excessiva em uma perspectiva dita curativa ou preventiva das doenças, sem levar em conta, por outro lado, toda a dinâmica social e subjetiva que dá de fato sentido à existência humana (LEFÈVRE, 1991; CAMARGO JR, 2007).

Outro conceito que merece ser brevemente discutido é o de medicalização. Camargo Jr (2013) esclarece que há diversas concepções para esse termo, e adota a visão de Conrad (2007) para explicá-lo. Esse ponto de vista, dito “operacional” por Camargo Jr (2013),

consiste no reconhecimento de problemas anteriormente não considerados “médicos” (ou “problemas de saúde”), a exemplo da identificação de novas categorias diagnósticas a partir de acometimentos que antes não existiam no horizonte do conhecimento médico, como a descoberta da Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) e de seu agente etiológico em 1981 (CAMARGO JR, 2013). Esta seria uma conotação positiva (CONRAD, 2007 *apud* CAMARGO JR, 2013).

Por outro lado, a medicalização também pode ser vista sob o aspecto negativo, conforme ilustrado por Angell (2004), quando afirma que as indústrias costumam fazer todo um *marketing* de seus produtos voltado para o tratamento de “doenças” que elas mesmas criam. Observa-se, desse modo, a (re)construção ou expansão de categorias diagnósticas fortemente influenciadas por interesses dissociados ou mesmo contrários ao bem-estar das populações (CAMARGO JR, 2013). Por fim, Camargo Jr (2013, p. 845) elucida outro conceito, o de farmacologização, descrito como:

“(...) “farmacologização” (“pharmaceuticalization”, no original), conceituada como a tradução ou transformação de condições, capacidades e potencialidades humanas em oportunidades para intervenções farmacológicas. Ainda que com larga superposição com a medicalização, a farmacologização se distinguiria por não estar necessariamente ligada a algum tipo de diagnóstico médico, como se vê no fenômeno cada vez mais presente da utilização de medicamentos sem indicação terapêutica, mas para atingir uma certa “supernormalidade”.

E acrescenta:

“A farmacologização cria identidades em torno do uso de determinados fármacos, além de reforçar a ideia de que “para cada mal há um comprimido”, levando à expansão do mercado farmacêutico para além das áreas tradicionais, incluindo o uso por indivíduos saudáveis, ao enfraquecimento da predominância da profissão médica, criando relações diretas da indústria com “consumidores” e a colonização da vida humana pelos produtos farmacêuticos”.

Diante de todo esse contexto, o Estado deve atuar na proteção da saúde dos consumidores de medicamentos, como mediador de conflitos entre interesses comerciais e coletivos, e intervir, desde o processo de desenvolvimento de novos medicamentos até as atividades de produção e comercialização dos produtos, através de regulamentação específica para o setor (GAVA, 2005).

2.2 DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS: ESTUDOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento é um caminho longo e complexo, que vai desde a descoberta da nova molécula até o registro do medicamento no órgão regulador.

As principais etapas da fase não clínica (também chamada de pré-clínica, ainda que, em certos casos, possa acontecer concomitantemente a estudos clínicos) do desenvolvimento de medicamentos são iniciadas com a avaliação de sua viabilidade técnica e econômica, e comumente realizados em laboratórios de universidades ou de institutos governamentais ou privados de pesquisa. A fase de identificação de uma nova entidade molecular, que varia entre dois a quatro anos, envolve a identificação de novos alvos terapêuticos, a síntese de grupos funcionais, e a triagem de moléculas com atividade farmacológica que apresentam potencial de se tornarem novas entidades moleculares para o desenvolvimento clínico (OLIVEIRA et al, 2007; REDIGUIERI *et al*, 2013).

Descoberta a nova molécula, parte-se para a realização de estudos não clínicos e clínicos (Figura 1), etapas que consomem em média de oito a dez anos. Os estudos não clínicos objetivam a demonstração de atividade farmacológica da nova substância contra a doença alvo e são feitos mediante testes laboratoriais de eficácia e segurança *in vitro* e *in vivo*, utilizando-se animais de experimentação (REDIGUIERI et al, 2013).

Em se obtendo informação suficiente sobre a segurança e eficácia nessa etapa do desenvolvimento de um novo medicamento, iniciam-se os primeiros estudos clínicos, que englobam os ensaios clínicos. Os ensaios clínicos, considerados empreendimentos de grande porte, consistem na investigação de seus efeitos em seres humanos e são subdivididos em três fases: I, II, III. Além de apresentarem alto custo, a complexidade desses ensaios se dá pela necessidade de estruturas especializadas que ofereçam suporte adequado a tais estudos (centros de pesquisa clínica ou hospitais), profissionais altamente qualificados, financiamento governamental ou de empresas farmacêuticas interessadas na comercialização do produto candidato a medicamento, participantes voluntários (OLIVEIRA et al, 2007; REDIGUIERI et al, 2013).

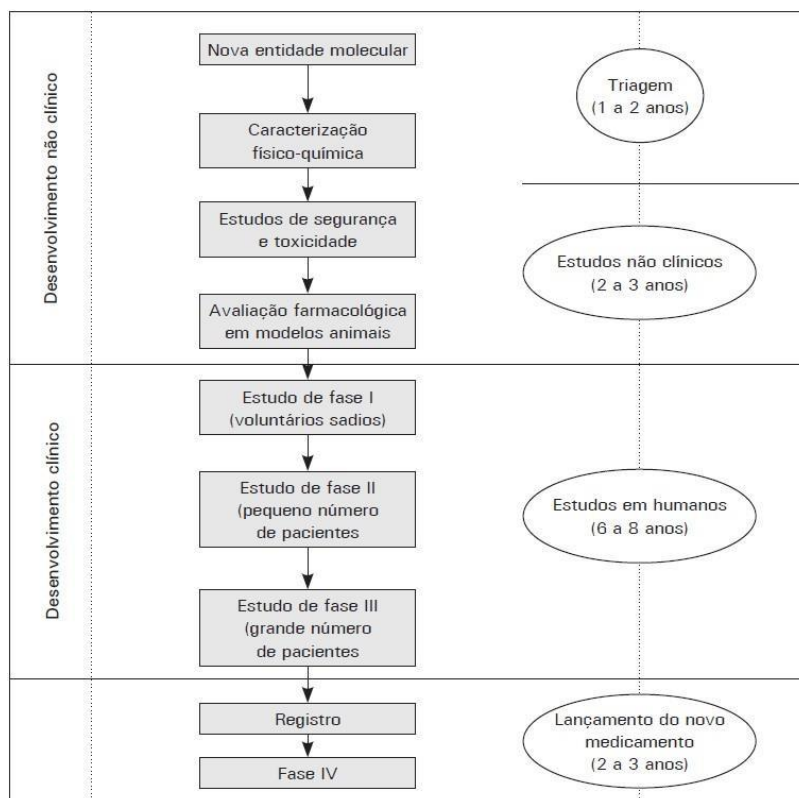


Figura 1- Fases do desenvolvimento de um novo medicamento

Fonte: REDIGUIERI et al, 2013, p. 42

Durante os ensaios clínicos da fase I, um medicamento experimental é administrado pela primeira vez em seres humanos, com foco principal na segurança e tolerância ao medicamento. A fase I dos ensaios clínicos tem duração de aproximadamente um ano e envolve cerca de 20 a 80 voluntários saudáveis. As primeiras experiências em seres humanos podem ser feitas em pacientes com a doença que o medicamento pretende tratar, quando o risco de seu emprego é eticamente inaceitável entre indivíduos saudáveis. Entre suas finalidades, pode-se destacar a avaliação do perfil de segurança, o que inclui os níveis de dosagem seguros e toleráveis, e aspectos relativos à farmacocinética do produto testado (REIS & MAGGI, 2003; SAID, 2004).

A fase II também é conhecida como estudo terapêutico piloto, no qual se procura demonstrar a atividade farmacológica da substância a curto prazo contra uma determinada doença ou condição patológica, incluindo a dose mínima efetiva e relações de dose-resposta, efeitos secundários e potenciais riscos. Os estudos são realizados com um número limitado de pacientes (cerca de 200 voluntários portadores da enfermidade alvo), os quais são alocados

em dois ou mais grupos de estudo, representando grupo experimental e de controle do ensaio, por um intervalo de tempo em torno de dois anos. A fase II é um valioso meio de *screening* na seleção de fármacos com grande potencial para serem testados na fase III, além de determinarem a forma mais apropriada de administração (comprimidos, cápsulas, injeção, entre outros) (REIS & MAGGI, 2003; SAID, 2004; OLIVEIRA et al, 2007).

Os ensaios clínicos de fase III são desenhados com o propósito de se avaliar a eficácia e segurança das diversas formulações do novo fármaco e, ao mesmo tempo, o perfil dos efeitos adversos mais frequentes oriundos do uso prolongado do medicamento, assim como interações clinicamente relevantes e grupos de pacientes com maior probabilidade de desenvolvimento de efeitos secundários. Nessa fase, o valor terapêutico relativo do fármaco investigado é determinado mediante comparação contra placebo ou em comparação com o melhor esquema terapêutico existente. A amostra deve ser representativa da população que fará uso do novo medicamento, contando usualmente com cerca de 1.000 a 3.000 portadores da enfermidade alvo e duração estimada de três anos (REIS & MAGGI, 2003; SAID, 2004; OLIVEIRA et al, 2007).

É nesta fase que ocorrem os maiores e mais complexos estudos, normalmente ensaios clínicos controlados, com amostra aleatorizada e duplo cegamento, onde investigador e participante ignoram se a administração é de placebo ou medicamento teste. Ensaios clínicos controlados são estudos experimentais analíticos que objetivam observar e acompanhar os efeitos de uma determinada intervenção utilizando-se dois grupos distintos – o grupo experimental, no qual se realiza a intervenção, e o grupo controle, padrão para a comparação dos resultados – a partir da causa (exposição ao medicamento) para o efeito. Os ensaios da fase III são capazes de fornecer as bases primárias para a análise do binômio risco-benefício do novo medicamento e grande parte das informações necessárias sobre o medicamento que serão descritas na bula (REIS & MAGGI, 2003; GAVA, 2005).

Caso os resultados dessa fase sejam favoráveis, o novo medicamento estará habilitado a pleitear o registro sanitário pelo órgão regulador de cada país. A concessão do registro do medicamento ocorrerá após criteriosa revisão e análise de todos os resultados produzidos nas etapas dos ensaios clínicos, juntamente com relatórios sobre a produção e o controle de qualidade do produto. O ideal é que o novo tratamento apresente alguma vantagem em relação a outro já registrado. Se aprovado, o novo medicamento pode então ser comercializado no país que lhe concedeu o registro sanitário (OLIVEIRA et al, 2007;

REDIGUIERI et al, 2013).

Os ensaios clínicos de fase IV, também denominados estudos pós-comercialização, são entendidos como estudos de farmacovigilância e consistem no recolhimento de dados adicionais acerca dos riscos a longo prazo, benefícios e otimização do seu uso. Através desses estudos, pode-se verificar a segurança e a efetividade do novo medicamento comercializado em condições reais de utilização, frente a um enorme contingente populacional que, após a concessão do registro, passa a ter acesso ao medicamento. A farmacovigilância ocorre durante toda vida útil do medicamento e sua importância é devido à limitação própria dos ensaios clínicos precedentes, como o tamanho da amostra envolvida nos ensaios, que dificulta a observação de efeitos adversos raros, sem contar a exclusão de importantes subgrupos da população potencialmente usuária do medicamento, como mulheres em idade fértil, gestantes, crianças, idosos e portadores de comorbidades, entre diversos outros fatores (REIS & MAGGI, 2003; GAVA, 2005; OLIVEIRA et al, 2007; REDIGUIERI et al, 2013).

O medicamento é um bem de consumo que pode ser caracterizado como importante instrumento terapêutico para a recuperação e preservação da saúde. No entanto, o interesse mercadológico faz com que diversos medicamentos úteis terapeuticamente não entrem sequer na fase clínica devido às escolhas estratégicas das indústrias; assim, medicamentos já existentes deixam de ser acessíveis aos pacientes que deles necessitem por falta de interesse comercial¹. De acordo com o reiterado discurso dos laboratórios farmacêuticos, a alta taxa de insucessos associada ao longo e dispendioso processo de desenvolvimento de novos medicamentos carecem de mecanismos de estímulo para investimentos em inovação. Tais argumentos justificariam, segundo sua ótica, a criação e o fortalecimento de mecanismos de proteção da concorrência, como as patentes, e a manutenção de preços muito elevados para os novos medicamentos (OLIVEIRA et al, 2007).

Apesar de todo o *marketing* que envolve o custo do desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, fontes não vinculadas à indústria têm posição diferente. Angell (2004) argumenta que os custos de desenvolvimento costumam ser cobertos parcial ou integralmente com fundos públicos, visto que P&D são quase sempre realizados em universidades ou laboratórios de pesquisa governamentais americanos ou de outros países.

¹ Por exemplo, os medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras e negligenciadas, para os quais não existe interesse de pesquisa devido ao restrito mercado potencial.

Essas instituições públicas de pesquisa seriam as verdadeiras responsáveis pela parte mais longa e difícil da P&D: as descobertas fundamentais que levam à elucidação de doenças, o ponto exato em que um novo agente farmacológico pode atuar com sucesso e, inclusive, o desenvolvimento do próprio agente farmacológico. Portanto, segundo a autora, as grandes empresas farmacêuticas contribuem muito pouco em todo esse processo inicial para a maioria dos medicamentos, colaborando de fato na ponta do desenvolvimento, em especial nos testes clínicos.

A pesquisa clínica apresenta papel de destaque durante o processo de concessão de registros de novos medicamentos. No Brasil, a ANVISA é responsável pela análise dos protocolos de pesquisa contendo todos os estudos realizados quando as empresas produtoras de medicamentos requerem o registro sanitário (FIGUEIREDO, 2010). Ademais, a pesquisa clínica envolve seres humanos, o que induziu à criação de um padrão regulatório capaz de equilibrar as necessidades de proteção dos participantes de pesquisa com as exigências de comprovação científica de eficácia terapêutica dos novos medicamentos (AITH et al, 2014).

As normas éticas brasileiras para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos têm a Resolução do CNS nº 196, de outubro de 1996, como o primeiro marco regulatório nacional, que concebeu o sistema brasileiro de revisão ética, formado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), também conhecido como Sistema CEP/CONEP (BRASIL, 1996; NOVOA, 2014).

Em 2012, foi publicada a Resolução CNS nº 466, revisando diversos pontos da legislação até então vigente. Entre tais revisões, pode-se incluir a garantia, aos participantes de pesquisa, do acesso gratuito e por tempo indeterminado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstrarem eficazes, além da necessidade de se avaliar a adequação ou mesmo a suspensão da pesquisa em curso tão logo atestada significativa superioridade comparativa de uma intervenção sobre outra (BRASIL, 2012b; NOVOA, 2014).

A legislação brasileira prevê a isenção de registro no caso de medicamentos novos com finalidade estritamente experimental e sob controle médico. Esses medicamentos não têm registro sanitário e, sim, uma autorização para uso experimental. O prazo previsto para tal uso é de até três anos, quando os medicamentos novos deverão ser registrados, se aprovados para entrada no mercado (BRASIL, 1976). Dentre os usos experimentais, pode-se citar as situações específicas do uso compassivo e o acesso expandido. O uso compassivo permite que um paciente com risco de vida e sem opção de tratamento convencional possa utilizar um

medicamento novo durante qualquer fase da pesquisa clínica, enquanto que o programa de acesso expandido consiste na utilização de medicamentos experimentais com previsão de uso assistencial em grande número de pacientes que possam obter melhora em seu quadro clínico a partir de seu uso (BRASIL, 2012b).

Cabe destacar que o acesso a medicamentos experimentais deve ser garantido pelo patrocinador e, em sua ausência, pelo pesquisador ou pela instituição após o término da pesquisa, caso se comprove que o tratamento avaliado seja superior ao tratamento convencional (BRASIL, 1997).

O que se verifica, não obstante, é a demanda judicial como forma de acesso ao medicamento experimental utilizado nos ensaios clínicos, visando ao prosseguimento do tratamento pelos indivíduos participantes da pesquisa após seu término. Outros pacientes que não participam de tais estudos clínicos também recorrem à via judicial para o uso assistencial desses mesmos fármacos, sem que sejam considerados os fatores de risco associados ao consumo de medicamentos que não tenham sua eficácia e segurança comprovados, sobretudo quando ainda estiverem nas primeiras fases dos estudos clínicos (FIGUEIREDO, 2010).

2.3 REGULAÇÃO SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS

A produção de medicamentos no mundo é uma atividade altamente concentrada, com mais de 90% proveniente de alguns poucos países desenvolvidos (AITH et al, 2014). Em 2010, o mercado mundial de medicamentos movimentou US\$ 856 bilhões, sendo 82% desse mercado representado pela América do Norte, Europa e Japão (GADELHA, MALDONADO & COSTA, 2012).

Uma característica peculiar da indústria farmacêutica é a de ser um oligopólio diferenciado, onde a competição se dá essencialmente nas atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) quanto nas de *marketing*, sempre aspirando ao lançamento de novos produtos no mercado. A patente é o principal resultado dos esforços de P&D, visto garantir monopólio temporário sem competição por preços (GADELHA, MALDONADO & COSTA, 2012).

O Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (acordo TRIPS, da sigla em inglês *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) representa um marco importante para o comércio internacional.

Firmado durante a última rodada de negociação do *General Agreement on Tariffs and Trade* (GATT), chamada Rodada do Uruguai, o acordo TRIPS passou a vigorar a partir de janeiro de 1995 entre os países membros da Organização Mundial do Comércio (OMC). O Acordo prevê a concessão de patentes em todos os campos tecnológicos, incluindo o farmacêutico, por um período de 20 anos a contar da data de seu depósito. A patente, portanto, garante a exclusividade no mercado aos seus detentores — nenhuma outra empresa poderá produzir o medicamento durante sua vigência — e permite a prática de preços elevados pelos seus produtos (OLIVEIRA et al, 2007).

Os países menos desenvolvidos tiveram o prazo de dez anos (até 2005), para fomentarem suas bases tecnológicas e harmonizarem seus regimes de patente com o sistema de proteção patentária instituído pelo Acordo TRIPS. Esse prazo foi ampliado até 2016 durante as negociações sobre o acordo TRIPS e a Saúde Pública, ocorridas em Doha no ano de 2001. O Brasil utilizou o período de transição por menos de dois anos, tendo alterado sua legislação em 1996. A Índia, por sua vez, utilizou todo o prazo estabelecido para se estruturar tecnologicamente, antes reconhecer formalmente as patentes de produtos (CHAVES, VIEIRA & REIS, 2008; PRASANTH, 2014).

Embora, por um lado, se argumente que a proteção à propriedade intelectual seja fator de estímulo a investimentos em pesquisa de novos medicamentos e tecnologias, por outro, verifica-se que, em muitos casos, medidas que incentivem a busca por melhores diagnósticos ou por outros tipos de tratamento precoces são mais importantes que o acesso a medicamentos caros. O desafio primordial é certificar-se de que, neste processo, os mais vulneráveis não sejam explorados, e a indústria seja incentivada pelos respectivos governos a favor dos direitos humanos (PRASANTH, 2014).

Ainda no contexto da regulação, os medicamentos têm atributos mercadológicos peculiares em relação a outros produtos, necessitando assim de medidas que regulem sua produção, sua distribuição e consumo. Podemos enumerar algumas dessas especificidades: (a) inelasticidade da demanda ao preço, ou seja, por seu caráter essencial na preservação da vida ou das condições de saúde dos indivíduos, o medicamento precisará ser adquirido, na medida do possível, mesmo seu preço sendo elevado; (b) o consumidor tem reduzido poder de decisão sobre o produto que vai adquirir, pois com frequência é o médico ou outro prescritor que faz as escolhas; (c) assimetria na informação sobre qualidade, segurança, eficácia, preço e características especiais do medicamento entre consumidores finais, já que tomadores de

decisão (prescritores), produtores, atacadistas, varejistas, reguladores e pacientes possuem conhecimentos restritos e segmentados sobre o produto; (d) competição limitada pela segmentação e pelo alto grau de concentração do mercado farmacêutico, decorrente da existência de oligopólios e monopólios, lealdade dos prescritores às marcas e pela proteção patentária; (e) desequilíbrio entre oferta, consumo e demanda de medicamentos; e (f) separação das instâncias decisórias envolvendo a prescrição, o consumo e o financiamento (BERMUDEZ et al, 2012; PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014).

Uma apropriada regulação do setor farmacêutico visa à melhoria no acesso dos consumidores a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, além de promover a proteção da saúde individual e coletiva. Os Estados nacionais reconhecem a importância do controle desse mercado e, por isso, vêm desenvolvendo amplas políticas regulatórias, que abrangem desde a criação de agências governamentais específicas para a regulação de medicamentos até a aprovação de todo um arcabouço jurídico-normativo nesse campo (COSTA, 2013).

No Brasil, a ANVISA foi criada em 1999 como autarquia especial vinculada ao MS. Assumiu, então, a função, antes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), de centralizar diversificadas competências regulatórias relativas a aspectos sanitários dos medicamentos, entre elas normatização, fiscalização, aplicação de penalidades, concessão de registros e licenças, e indução do setor. No cenário de federalismo cooperativo no campo da vigilância sanitária, o SNVS é coordenado pela ANVISA, que atua conjuntamente com os componentes dos três níveis de governo na execução de ações de vigilância sanitária (BRASIL, 1999a).

Dentre o rol de responsabilidades da ANVISA, cabe ainda destacar suas ações no monitoramento de preços dos medicamentos; no controle, fiscalização e acompanhamento da propaganda e publicidade de produtos sob regime de vigilância sanitária, além de concessão de anuência prévia no processo de obtenção de patentes de medicamentos, antes de estas serem concedidas pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), órgão federal subordinado ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. O fortalecimento institucional da ANVISA desde a sua criação reflete a importância de sua função administrativa no âmbito do Estado brasileiro (FIGUEIREDO, 2010; KORNIS et al, 2011; AITH et al, 2014).

A ANVISA ocupa uma posição de destaque na regulação do mercado brasileiro de medicamentos pois concentra grande parte das responsabilidades de regulação sob sua tutela.

No entanto, essas competências também são compartilhadas por um conjunto diversificado de instituições federais, estaduais e municipais que impõem ao Estado brasileiro permanente esforço de articulação. Na esfera federal, pode-se citar o MS como gestor nacional do SUS e responsável pela elaboração da Política Nacional de Medicamentos, e órgãos a ele subordinados, a exemplo da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), responsável pela incorporação de novas tecnologias — inclusive medicamentos — no sistema público de saúde; e o Conselho Nacional de Saúde (CNS), órgão participativo e deliberativo com funções relevantes de fiscalização e formulação de políticas de saúde no país. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep/CNS), pertencente ao CNS, coordena a rede de Comissões de Ética em Pesquisa (CEP). Merece igual destaque a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial que cuida de vários aspectos regulatórios do setor, inclusive o controle de preços (AITH et al, 2014).

2.4 REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

2.4.1 Conceito e relevância

No Brasil, o registro sanitário de medicamentos é regido pela Lei nº 6.360/76, que dispõe sobre variados aspectos do registro e fiscalização de serviços e produtos sujeitos ao controle sanitário (BRASIL, 1976). Essa Lei foi regulamentada em 1977 pelo Decreto nº 79.094 (BRASIL, 1977a), definindo o registro de medicamentos como sendo uma ferramenta utilizada pelo MS, que impõe a inscrição do produto no órgão ou entidade competente antes de sua introdução no mercado para venda ou consumo, a fim de que seja realizada a devida análise do cumprimento de medidas jurídico-administrativas e técnico-científicas relativas à eficácia, segurança e qualidade dos mesmos (BRASIL, 1977a).

O registro de medicamentos pode ser entendido como importante intervenção das autoridades sanitárias que antecede a comercialização e consumo dos medicamentos, objetivando sobretudo a mediação entre os interesses dos laboratórios e as necessidades da saúde pública (LUCCHESI, 1997; GAVA, 2010). Para Lucchese (1997), a qualidade do arsenal terapêutico disponível no mercado de um país depõe sobre o desempenho na avaliação dos aspectos relacionados à eficácia, segurança e qualidade ali realizada. Se atividade de registro sanitário for ineficiente, o que se observa é a presença de grande elenco de produtos com relação risco/benefício questionável, que constitui perigo à população e induz a gastos desnecessários. Desse modo, segundo o autor, medicamentos sem ganhos terapêuticos reais

não devem ter acesso ao mercado, fato corroborado por outros pesquisadores (VIDOTTI et al, 2008; GAVA et al, 2010).

Ademais, quanto maior a oferta de produtos farmacêuticos registrados, maior será a barreira para a efetiva regulação da produção, distribuição, prescrição e consumo, o que obscurece as prioridades de trabalho e torna impraticável o conhecimento sobre os produtos (GAVA, 2005).

Visto que o registro de produtos farmacêuticos é um instrumento essencial na proteção dos interesses dos consumidores, os governos devem exigir a apresentação de informações adequadas para que seja feita uma avaliação consistente e rigorosa durante a solicitação do registro sanitário pelos fabricantes (GAVA, 2005). A utilização de qualquer medicamento representa algum grau de ameaça à saúde e, por isso, o controle e monitoramento de seu uso são imprescindíveis. Episódios ocorridos há algumas décadas contribuíram de modo determinante para toda uma estruturação global nesse campo regulatório. Para ilustrar, em 1937, centenas de pessoas nos EUA que fizeram uso de xarope de sulfanilamida vieram a falecer poucos dias após sua utilização devido à ingestão da substância tóxica dietilenoglicol presente na formulação. Posteriormente, já na década de 1960, foi detectada a associação entre o uso de talidomida, medicamento que evitava enjoo em mulheres grávidas, e a ocorrência de uma rara malformação congênita, a focomelia, em milhares de recém-nascidos (SEVALHO, 2003).

A partir desses acontecimentos, tornou-se fundamental a criação de diretrizes regulatórias mais elaboradas, dispendiosas de tempo e recursos, mas que assegurassem a comprovação científica da relação risco/benefício favorável e qualidade satisfatória dos produtos. Seguindo essa vertente, o registro de medicamentos passou a ser conduzido com mais rigor, a fim de se preservar os consumidores de efeitos muitas vezes identificados após uso prolongado e por quantidade significativa de pessoas (SAID, 2004; GAVA, 2005).

A avaliação realizada no momento do registro, portanto, pode ser decisiva para garantir que apenas medicamentos eficazes para as indicações terapêuticas anunciadas pelo fabricante, e que obedeçam aos padrões de qualidade estabelecidos, sejam liberados para o mercado (PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014). Tal avaliação também tem por objetivo a estimativa dos impactos do uso de uma nova tecnologia na saúde pública e, portanto, deve ser realizada de forma cuidadosa e detalhada, partindo-se de ampla documentação administrativa e técnico-científica (SAID, 2004; REDIGUIERI et al, 2013).

No caso do Brasil, isso significa relatórios minuciosos sobre o processo de produção, obediência às normas estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira, protocolos e resultados dos testes de estabilidade, dos ensaios farmacológicos e toxicológicos, dos testes de biodisponibilidade nos casos necessários, dos ensaios clínicos, dados a respeito de efeitos adversos observados e cópia do rótulo e da bula sobre os medicamentos (SAID, 2004; REDIGUIERI et al, 2013). Todas essas exigências, no entanto, não são vistas com bons olhos por alguns segmentos da sociedade. Elas têm sido consideradas um entrave burocrático à circulação de produtos em um mercado global em expansão. Há quem defenda a autorregulação do mercado, propondo medidas como o registro automático de medicamentos, o registro provisório e o limite de tempo para os processos de avaliação dos dossiês para registro. Esse posicionamento acarreta tensões entre o objetivo sanitário e os interesses comerciais, e pressionam as autoridades regulatórias para a revisão, simplificação e harmonização regulatória envolvidas no processo de registro. Por outro ângulo, a harmonização dos regulamentos técnicos e sanitários de fato é essencial na diminuição das variações sanitárias entre os países, facilitando o intercâmbio comercial entre eles (LUCCHESI, 1997; GAVA, 2005; REDDY et al, 2014).

Após sua primeira definição pela Lei nº 6.360 (BRASIL, 1976), o registro sanitário de medicamentos foi posteriormente salientado pela Política Nacional de Medicamentos (Portaria MS/GM nº 3.916/98), que define como ato privativo do gestor federal a concessão do direito de fabricação desses produtos no país, o licenciamento para funcionamento de empresas, bem como a restrição e/ou retirada de produtos inadequados ao consumo do mercado (BRASIL, 1998b). Em 1999, a responsabilidade legal pelo registro foi delegada à recém criada ANVISA (BRASIL, 1999).

A Lei nº 6.360/76 constitui o pilar de toda regulamentação referente ao registro de medicamentos de nível inferior, como portarias e resoluções. Entre suas determinações, podemos citar (BRASIL, 1976): (i) Obrigatoriedade de registro a todos os medicamentos comercializados ou para consumo no país, o que inclui os medicamentos importados. O Decreto nº 8.077/13, no entanto, prevê algumas dispensas de registro² (BRASIL, 2013a); (ii)

² Dentre as dispensas de registro previstas pelo Decreto estão incluídos “imunobiológicos, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas” (BRASIL, 2013a).

Renovação do registro a cada cinco anos, com a comprovação científica de segurança, eficácia e qualidade. A Lei nº 13.097/15 (BRASIL, 2015a) prevê novos prazos para a renovação do registro de produtos, não podendo ultrapassar dez anos, a serem definidos pela ANVISA de acordo com as características do medicamento e o risco sanitário envolvido; (iii) A revalidação do registro deve ser solicitada pelo fabricante assim que começar o quinto ano de validade, sendo automaticamente revalidado caso não haja resposta da autoridade sanitária. Esta, no entanto, poderá proferir sua decisão mesmo depois desse prazo; (iv) Caso a renovação do registro do medicamento não seja requerida pelo fabricante dentro do prazo estabelecido, será declarada a caducidade do mesmo; (v) O registro de produtos de procedência estrangeira deverá também comprovar o registro de seus produtos no país de origem; (vi) Isenção de registro para medicamentos novos nacionais, ou importados com a autorização do MS, usados experimentalmente sob controle médico por até três anos.

A ANVISA, através da RDC nº 199/2006, prevê a notificação simplificada para medicamentos de baixo risco (BRASIL, 2006a). A RDC nº 08/2014 institui ainda a possibilidade de importação de medicamento sem registro sanitário ativo no país, exclusivamente para uso hospitalar ou sob prescrição médica (BRASIL, 2014a).

A Lei nº 13.097/15 (BRASIL, 2015a) também atualiza a Lei nº 6.360/1976 (BRASIL, 1976), ao incluir a Renovação Simplificada do Registro de Medicamentos. Tal renovação se aplica aos medicamentos registrados no país há mais de dez anos, que não tenham apresentado ineficácia e/ou eventos adversos significativos, o que ainda será definido pela ANVISA (BRASIL, 2015a).

Na prática, essas determinações têm por objetivo a manutenção da atualização do registro de todos os produtos disponíveis, para que alguns produtores possam analisar periodicamente se as vendas ou utilização de seu produto justificam sua renovação e para uma permanente avaliação de dados sobre eficácia, segurança, qualidade e efetividade do produto comercializado, entre inúmeras outras razões. Se tais determinações forem desempenhadas a contento, verificar-se-á o saneamento do mercado por meio da retirada dos produtos que apresentem riscos ou que sejam dispensáveis do ponto de vista terapêutico (LUCCHESI, 1997; SAID, 2004).

A apresentação de informações econômicas no ato do registro de medicamentos

também é prevista em lei. Dados sobre preços do produto praticado pela empresa em outros países e o que pretende praticar no mercado interno, custo do tratamento por paciente com a utilização do medicamento, quantidade estimada de pacientes que poderão vir a ser contemplados com a intervenção proposta e a previsão de gastos na comercialização e publicidade do produto devem ser analisadas pelo órgão responsável (BRASIL, 1976).

A regulação econômica é um dos eixos estruturantes da PNM, e realizada pós-registro, cujo objetivo é garantir o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo possível (BRASIL, 1998b). No país, a CMED é o órgão interministerial que determina os critérios para fixação e ajuste de preços dos produtos farmacêuticos (BRASIL, 2001). A ANVISA, dentro de suas atribuições econômicas, atua como Secretaria Executiva da CMED, efetuando apoio técnico, jurídico e administrativo. Nesse contexto, é a ANVISA quem deve elaborar pareceres econômicos sobre o lançamento de novos produtos e novas apresentações de medicamentos com vista à regulação do preço de entrada no mercado farmacêutico (CALAIS, CALDEIRA & GUIOTI, 2013).

Cabe aqui destacar, de forma breve, que o aumento acelerado dos custos com sistemas de saúde tem levado muitos países a solicitar dos fabricantes evidências de custo-efetividade (conhecido como a “quarta barreira”) antes de aprovarem a entrada no mercado de novos medicamentos (GULACSI, BONCZ & DRUMMOND, 2004; RAWLINS, 2012). A avaliação de custo-efetividade consiste em uma ferramenta de avaliação econômica que permite a comparação de custos, em unidades monetárias, com resultados, em unidades quantitativas não monetárias (CAETANO, 2014).

O primeiro sistema de saúde a desenvolver regulamentação formal acerca do uso de evidências de custo-efetividade para embasar decisões de pagamento ou reembolso foi a Austrália, em 1993. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, também pode ser citado como referência na utilização de dados sobre custo-efetividade durante a avaliação de novas tecnologias, o que inclui o medicamento. O objetivo da utilização desse instrumento visa a uma melhor definição sobre as indicações clínicas para o uso do medicamento, à redução de preços e ao auxílio nas tomadas de decisão pelos gestores (TAYLOR, DRUMMOND & SULLIVAN et al, 2006).

No Brasil, a CONITEC é a responsável pela análise dos estudos de custo-efetividade entregues pelas empresas interessadas na incorporação de medicamentos nas listas de financiamento do SUS (BRASIL, 2011b). Tal análise é realizada somente após o produto ser

registrado³, não representando exigência para a concessão do mesmo. O que se observa, conseqüentemente, no cenário brasileiro é o predomínio de registro de medicamentos sem real vantagem terapêutica sobre os já existentes (VIDOTTI et al, 2008; GAVA et al, 2010).

No Brasil, os controles pré-mercado, a exemplo do registro, das boas práticas e do controle de preços, costumam receber mais atenção se comparada a outra área regulatória fundamental: a vigilância sanitária pós-comercialização (AITH et al, 2014). É apenas nesse momento que é possível avaliar com mais clareza a segurança e a efetividade dos medicamentos comercializados, nas condições reais de utilização e em populações maiores e diversificadas. Por mais rigorosos que os ensaios clínicos de fase III possam ser, informações sobre o risco real de qualquer medicamento nesse instante ainda são bastante limitadas. Vale ainda ressaltar que tais ensaios fornecem informações acerca da eficácia do produto, ou seja, seus benefícios terapêuticos em condições controladas (SEVALHO, 2003; PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014).

Nesse sentido, tais ensaios apresentam diversas limitações: o número reduzido de pacientes e tempo de duração insuficiente do ensaio dificultam a detecção de eventos mais raros; exclusão de determinadas populações das avaliações por questões éticas (como gestantes e crianças); escolha de desfechos de eficácia de curto prazo; frequente utilização de monoterapia, ao passo que a polifarmácia é prática comum no dia a dia; entre outras justificativas (SEVALHO, 2003; PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014).

Por todos os motivos supracitados, a ANVISA passou a exigir, a partir de 2009, um Relatório Periódico de Farmacovigilância, no qual as empresas são obrigadas a informar sobre todos os eventos adversos relacionados aos seus produtos, independente da gravidade, que tiverem notícia no país ou no exterior para fins de registro de medicamento novo e para a renovação de registro (BRASIL, 2009a).

A regulação pós-mercado inclui ainda o monitoramento do *marketing* dos produtos. Muitas das propagandas direcionadas aos prescritores e aos consumidores acabam por induzir à “medicalização” e à “farmacologização” dos indivíduos, sem se mencionar os diversos conflitos de interesse que essa publicidade pode envolver. Na fase do pós-registro, o preço dos medicamentos em todos os momentos da cadeia produtiva também é avaliado, e o

³ O Decreto nº 7.508/11, Art. 29, estabelece que somente medicamentos com registro na ANVISA poderão ser incorporados às listas de financiamento do SUS (BRASIL, 2011f).

combate à comercialização de medicamentos falsificados e/ou contrabandeados por ser realizado (AITH et al, 2014; PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014).

2.4.2 Arcabouço normativo do registro de medicamentos no Brasil: primeiras regulamentações

O segmento farmacêutico no Brasil teve como primeiras regulamentações referentes ao registro sanitário o Decreto nº 20.397, de 1946, e o Decreto nº 43.702, de 1958. O Decreto nº 20.397/46 determinava que toda ‘especialidade farmacêutica’ fosse licenciada junto aos órgãos sanitários da época antes de entrar no mercado. O termo medicamento ainda não era usado. Para receber a licença de uma determinada especialidade, as indústrias eram obrigadas, durante o peticionamento, a apresentarem relatório com informações técnicas sobre o produto, como fórmula, indicações terapêuticas, posologias, modo de usar, entre outros, além de dados sobre a constituição legal do estabelecimento industrial (BRASIL, 1946).

A comprovação científica somente era exigida pelas autoridades sanitárias caso as indústrias requisitassem alteração na posologia ou nova indicação terapêutica para um produto licenciado. O prazo para a resposta acerca do peticionamento de licença para as especialidades farmacêuticas era de 120 dias e, em necessidade de ensaios clínicos ou exames especializados para eventual comprovação científica, o prazo para deferimento ou não da licença poderia ser ampliado para 180 dias. As licenças das especialidades farmacêuticas aprovadas tinham validade de dez anos (BRASIL, 1946).

O Decreto nº 43.702, publicado em 1958 (BRASIL, 1958), hoje revogado, define critérios para que um produto que necessite de atenção especial para sua obtenção ou acondicionamento seja licenciado como especialidade farmacêutica: (i) ser composto por substância nova, ou substância conhecida com nova utilização, ou mesmo terapeuticamente mais vantajosa; (ii) apresentar aperfeiçoamento na formulação ou melhorias terapêuticas, farmacêuticas ou econômicas significativas em relação as já existentes. Esse Decreto acrescenta também a ideia de similaridade, ao considerar que os produtos não enquadrados como especialidades farmacêuticas poderiam ser licenciados como similares a tais especialidades, mantendo fórmula, indicação terapêutica, modo de usar ou forma de apresentação (BRASIL, 1958). Desde então, já se pode observar um esboço do que hoje conhecemos como medicamentos novos e similares.

A Lei nº 5.991, de 1973 (BRASIL, 1973), ainda em vigor, define o termo

medicamento como sendo “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos” (BRASIL, 1973). Finalmente, em 1976, a Lei nº 6.360 cria o termo registro, como sendo a autorização concedida pelo MS para comercialização e consumo de medicamentos no país. A palavra licenciamento, portanto, passa a se reportar somente a estabelecimentos. A Lei nº 6.360/76 pode ser considerada como divisor de águas para o que hoje entendemos como registro sanitário, visto que passa a exigir comprovações de eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos candidatos à comercialização e consumo no país (BRASIL, 1976). Além disso, o Decreto nº 79.094, de 1977 (BRASIL, 1977a), trouxe uma ideia mais abrangente de registro de medicamentos (BRASIL, 1977a).

Apesar da introdução de importantes aspectos de ordem técnica trazidos pela Lei nº 6.360/76 (BRASIL, 1976), os medicamentos permaneciam sem uma correta e aprofundada avaliação pelo SNVS, devido à histórica fragilidade institucional desta Secretaria durante longos anos, eram verificadas deficiências de todos os tipos – de recursos administrativos, estruturais, financeiros e de mão-de-obra qualificada. Por esse motivo, as análises feitas eram tão somente burocráticas, baseadas nos documentos presentes nos processos de requerimento dos registros sanitários (LUCCHESE, 2001; SAID, 2004).

Os relatórios de estudos clínicos para medicamentos novos, entregues pelos laboratórios farmacêuticos no momento da petição, eram as principais fontes de informação das análises para a concessão de registro. Como era de se esperar, diversos resultados desfavoráveis que pudessem obstaculizar a outorga do registro costumavam ser omitidos pelas indústrias. Ciente desses procedimentos, a Sociedade Brasileira de Vigilância em Medicamentos (Sobravime), durante a década de 1990, começou a reivindicar à SNVS que fossem utilizadas durante a análise de processos de novos medicamentos fontes de informação mais confiáveis, diferentes das fornecidas pelas empresas, assim como a verificação dos requisitos para o registro de medicamentos em outros países e a avaliação periódica dos produtos registrados no país. O objetivo dessas reivindicações da Sobravime era promover um ‘saneamento’ no mercado farmacêutico, impossibilitando a entrada ou permanência dos muitos produtos existentes que não fossem comprovadamente seguros e eficazes (LUCCHESE, 2001; SAID, 2004).

As falhas decorrentes do exame superficial dos processos de requisição de registro para medicamentos novos no país resultavam na liberação para o mercado de medicamentos

de qualidade e segurança questionáveis, ou mesmo terapeuticamente ineficazes. O problema ainda se desdobrava, visto que os medicamentos similares⁴, que na época proliferavam em virtude do não reconhecimento de patentes pelo Brasil, espelhavam-se nesses outros, reproduzindo inclusive as deficiências. Eram as próprias empresas produtoras de medicamentos similares que determinavam o medicamento de referência a ser utilizado como modelo para seus produtos. Ainda não se discutia, no país, a necessidade de comprovação de equivalência terapêutica dos similares em relação aos medicamentos de referência. Era, inclusive, possível que medicamentos similares fossem registrados com doses, formas farmacêuticas, ou mesmo formulações diferentes dos medicamentos indicados como referência (SAID, 2004; ARAÚJO et al, 2010).

Os medicamentos similares representavam a maior demanda por registro de medicamentos no Brasil desde 1976, até a lei de patentes entrar em vigor, em 1997. A indústria nacional era alavancada pela prática de cópias de medicamentos inovadores lançados pelas multinacionais, por conta do baixo investimento em pesquisa e pela capacidade de inovação ainda débil (SAID, 2004; ARAÚJO et al, 2010). Os medicamentos similares mantêm-se atualmente no mercado brasileiro pelo valor agregado, que constitui o nome da marca. Desse modo, a venda de medicamentos similares no Brasil representa ainda hoje expressivo mercado, dada à fidelização a marcas pelos consumidores e prescritores.

Todo esse panorama gerava crescentes pressões políticas, pelas indústrias, e até mesmo corrupção, sucedendo-se em disponibilização ao mercado produtos farmacêuticos sem a devida apreciação técnica, representando grave risco à saúde pública. Esses constrangimentos se deram principalmente entre as décadas de 1970 e 1990, impondo à SNVS a execução de diversas medidas, dentre as quais a priorização da análise dos processos de registro de medicamentos estabelecidas pelas indústrias (SAID, 2004).

O cenário do registro de medicamentos no país sofreu relevantes modificações após a publicação da Lei nº 9.279, de 1996, conhecida como Lei das Patentes. Essa Lei entrou em vigor em 1997 e, a partir daí, não era mais possível se registrar medicamentos similares cuja referência estivesse patenteada. No entanto, para os medicamentos registrados no país

⁴ A Resolução Normativa nº 4/78 (BRASIL, 1978) traz a primeira definição de medicamento similar: “aquele que contenha a(s) mesma(s) substância(s) terapeuticamente ativa(s) como base de sua fórmula e que possua indicações e posologia semelhantes a medicamentos anteriormente registrados para uso no país”.

anteriormente à Lei de Propriedade Industrial, a similaridade perdurou como principal mecanismo de competição de mercado utilizado especialmente pelas empresas brasileiras (LUCCHESE, 2001; SAID, 2004). A promulgação da Lei 9.279 de 1996 (BRASIL, 1996) acabou, de certa forma, por forçar direcionamento para o investimento nacional em P&D, ainda que se discuta, internacionalmente, a ligação entre reconhecimento de patentes e P&D (CHAVES, VIEIRA & REIS, 2008).

Verifica-se, em todo esse período, o caos vivido na vigilância sanitária, que se estendeu até o final dos anos 90. As avaliações de requerimentos para alterações no registro, por exemplo, eram realizadas de forma destacada do processo original, mediante a criação de novos processos que não se comunicavam entre si. Não eram consideradas – e nem se tinha como, devido à ausência de arquivos organizados e completos – informações oriundas do processo-mãe ou constantes em suas alterações (LUCCHESE, 2001; SAID, 2004).

O sistema de informação utilizado pela antiga SNVS não era periodicamente atualizado pela seção de registros de medicamentos. Consequentemente, o banco de dados existente apresentava dados inconsistentes e até mesmo incorretos e, ao se solicitar informações sobre registro ao SNVS por órgãos governamentais ou pelo ramo industrial, as respostas eram imprecisas. Juntando-se a esses episódios, diversos escândalos referentes a produtos falsificados no país indicavam a imperiosa necessidade de reestruturação total da vigilância sanitária federal, levando à extinção da SNVS e à fundação da ANVISA em 1999 (BRASIL, 1999a; LUCCHESE, 2001; SAID, 2004).

2.4.3 A criação da ANVISA e as recentes normas sobre registro

A ANVISA foi concebida com autonomia administrativa, melhor estrutura organizacional e recursos mais amplos. Entre seus departamentos, pode-se destacar a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), com a qual ficou o encargo do registro sanitário. A Agência também era permanentemente pressionada pelos laboratórios farmacêuticos, que continuavam estabelecendo listas de prioridades a serem por ela cumpridas. Mesmo com toda a reestruturação e investimentos destinados à nova agência regulatória, alguns empecilhos herdados do antigo sistema perduram, como lacunas na informação sobre registro e a demora na análise dos processos, apesar da maior profundidade com que tais análises são conduzidas (SAID, 2004). No mesmo ano da instituição da ANVISA, foi aprovada no Brasil a Lei dos Genéricos (Lei nº 9.787/99) (BRASIL, 1999b).

Essa Lei representa um grande esforço governamental em oportunizar o acesso pela população a medicamentos de qualidade e mais baratos, visto que fomenta maior competição entre as empresas produtoras de medicamentos.

O estímulo ao registro e uso de genéricos podem ser considerados ferramentas eficientes na diminuição dos preços de medicamentos, conforme verificado não só nacionalmente, mas também em outros países, como nos Estados Unidos e na Europa (MIRANDA et al, 2009; ARAÚJO et al, 2010; BEVILACQUA et al, 2011). A política de genéricos também promoveu a expansão da produção pelos laboratórios públicos de medicamentos voltados às necessidades brasileiras, a exemplo das doenças tropicais e negligenciadas, e tornou obrigatória a utilização da Denominação Comum Brasileira (DCB) para todos os medicamentos (ARAÚJO et al, 2010). Essa Lei definia três categorias de medicamentos - similares, genéricos, e inovadores ou de referência:

“Medicamento Similar – aquele que 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 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 veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

Medicamento Genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI;

Medicamento de Referência – 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” (BRASIL, 1999b).

A ANVISA regulamentou essa política através da Resolução nº 391, de 1999 (BRASIL, 1999a), introduzindo no processo de registro de medicamentos, importantes concepções nunca antes utilizadas no Brasil: equivalência farmacêutica, biodisponibilidade, bioequivalência e bioisenção (BRASIL, 1999a; ARAÚJO et al, 2010).

Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que apresentam mesma via de administração, mesma forma farmacêutica, e mesmo princípio ativo (sal ou éster) da molécula terapêutica. Os excipientes podem variar entre tais equivalentes, desde que obedeçam aos critérios de qualidade estabelecidos preferencialmente pela Farmacopeia Brasileira,

relacionados à potência, identidade, pureza e, quando aplicável, considerando tempo de desintegração, uniformidade de conteúdo e velocidade de dissolução. Pode haver também diferenças na quantidade de substância ativa entre formas farmacêuticas de liberação modificada, sendo imprescindível, contudo, que haja liberação idêntica da substância em um mesmo intervalo posológico (BRASIL, 2004; ALLEN JR et al, 2007; ARAÚJO et al, 2010).

Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de uma substância ativa administrada, em uma determinada forma farmacêutica, que se torna disponível no sítio de ação da substância. A biodisponibilidade é alterada conforme a via de administração, o que pode ser observado pela curva de concentração/tempo na circulação sistêmica ou pelo que é excretado na urina. Convencionalmente, a biodisponibilidade decorrente de administração intravenosa é total, sendo menor para as demais vias de administração. Esse parâmetro não depende exclusivamente da preparação do fármaco, mas igualmente de diversos outros fatores como motilidade intestinal, pKa do fármaco, pH do trato gastrointestinal ou variações na atividade enzimática do trato intestinal, além dos parâmetros farmacocinéticos do paciente (RANG et al, 2004; ALLEN JR et al, 2007).

A disponibilidade de um produto farmacêutico para o sistema biológico é fundamental para a eficácia do medicamento. Diferenças na biodisponibilidade entre dois medicamentos ditos equivalentes terapêuticos, utilizados durante o tratamento de um paciente, pode acarretar falha terapêutica. Por esse motivo, a determinação da equivalência farmacêutica entre medicamentos de diferentes produtores tem sido um imenso desafio (ALLEN JR et al, 2007).

As técnicas de fabricação e os excipientes empregados na formulação afetam diretamente a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco. Questões relacionadas a desvios na biodisponibilidade ou equivalência podem ser identificadas através do perfil de dissolução de cápsula e comprimidos. Tais desvios podem ser decorrentes, por exemplo, de excesso de lubrificante na formulação, como o estearato de magnésio; tamanho inadequado das partículas do princípio ativo; inadequação das características de revestimento ou quantidade de desintegrantes nas cápsulas e comprimidos. Formas farmacêuticas sólidas de uso oral de liberação imediata ou modificada merecem especial atenção, a fim de que sejam evitadas deficiências na biodisponibilidade e bioequivalência do medicamento (ALLEN JR et al, 2007; ARAÚJO et al, 2010).

Bioequivalência⁵ consiste na comprovação de equivalência terapêutica entre diferentes formulações, medicamentos ou lotes do mesmo produto farmacêutico com biodisponibilidades comparáveis, considerando-se um mesmo desenho experimental (ARAÚJO et al, 2010; BRASIL, 2015a). A Resolução nº 391, de 1999, define medicamentos bioequivalentes como sendo equivalentes terapêuticos ou alternativas farmacêuticas⁶ que não exibem diferenças significativas em suas biodisponibilidades, quando administrados em idêntica dose molar, e apresentam eficácia e segurança semelhantes (BRASIL, 1999c; REDIGUIERI & SOUSA, 2013).

Os testes de bioequivalência são indispensáveis em ocasiões em que haja mudanças expressivas na formulação de um determinado medicamento, durante o delineamento de forma farmacêutica distinta da empregada nos ensaios clínicos, para comparação entre nova formulação genérica e um medicamento de referência, entre outros (ARAÚJO et al, 2010).

A ANVISA adotou os termos bioequivalência, para se referir aos genéricos intercambiáveis, e biodisponibilidade relativa para designar a prova exigida para medicamentos similares. A biodisponibilidade absoluta representa a comparação entre as biodisponibilidades de um mesmo fármaco, quando administrado por via extravascular e por via intravenosa. Seu cálculo é feito utilizando-se o quociente entre a área total sob a curva (ASC) após administração extravascular e a ASC obtida, caso seja viável, intravenosamente (ARAÚJO et al, 2010; REDIGUIERI & SOUSA, 2013).

A biodisponibilidade relativa consiste no parâmetro de comparação entre as biodisponibilidades alcançadas por uma mesma substância ativa presente em dois diferentes medicamentos administrados por via extravascular. Em outras palavras, corresponde ao quociente entre os valores da área total sob a curva, calculada a partir do gráfico de concentração plasmática em função do tempo, do medicamento teste e do de referência, respectivamente. O impacto da fabricação de um medicamento na absorção de princípios

⁵ Disponível em

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Glossario/Bioequivalencia>. Acessado em 15 mar 2015.

⁶ Alternativas Farmacêuticas, de acordo com a Resolução nº 391, de 1999, “são medicamentos que contêm a mesma molécula terapeuticamente ativa, ou seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica, sal ou éster” (BRASIL, 1999c).

ativos, pelos motivos anteriormente descritos, é uma informação relevante a ser avaliada durante o processo de registro de medicamentos. Por essa razão, testes de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa são comumente admitidos como prova de eficácia e segurança de formulações, o que dispensa a realização de estudos clínicos (ARAÚJO et al, 2010; REDIGUIERI, SOARES & CARRIJO, 2013).

Em alguns casos, contudo, ensaios *in vitro* ou *in silico* (realizado através de simulação computacional) podem comprovar equivalência terapêutica e tornar desnecessária a execução de estudos *in vivo*. Essa substituição de ensaios *in vivo*, como testes de biodisponibilidade relativa ou de bioequivalência, por técnicas validadas *in vitro* ou *in silico* é denominada de bioisenção. A bioisenção ocorre quando os medicamentos testados contêm mesma substância ativa, concentração idêntica, excipientes com função igual e concentrações compatíveis à do medicamento de referência. Além disso, a comprovação de equivalência farmacêutica e das BPF são suficientes para se assegurar a intercambialidade entre o medicamento de referência e aqueles isentos de ensaios de bioequivalência (ARAÚJO et al, 2010; REDIGUIERI, SOARES & CARRIJO, 2013).

A OMS e diversas agências reguladoras internacionais têm debatido e adotado a bioisenção por apresentar diversas vantagens, como a redução dos custos com ensaios clínicos; em termos éticos, por evitar a exposição de seres humanos a riscos desnecessários, além de permitir a simplificação do processo de aprovação de um medicamento (ARAÚJO et al, 2010; REDIGUIERI, SOARES & CARRIJO, 2013).

A Lei nº 9.787 determina, desde 1999, a comprovação de bioequivalência para medicamentos genéricos para fins de segurança e eficácia antes de serem registrados no país. Essa exigência foi ratificada pela Resolução nº 391, de 1999, que apresenta em seu anexo o *Guia para isenção de estudos de bioequivalência*. Entre os medicamentos que constavam como exceções para a aplicação do teste de bioequivalência estão as soluções aquosas, os gases medicinais, medicamentos de ação tópica, medicamentos orais que atuam no trato gastrointestinal, bem como bioisenção para medicamentos contendo princípios ativos altamente solúveis, com rápida dissolução em meio ácido e alta permeabilidade (BRASIL, 1999b; BRASIL, 1999c; REDIGUIERI, SOARES & CARRIJO, 2013).

Após três atualizações, a RDC nº 37, de 2011, é a guia de bioisenção mais recente, reintroduzindo na legislação a bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). A Instrução Normativa (IN) nº 07, de 2014, contém a “Lista de

fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica”. Tal sistema de classificação consiste no agrupamento de princípios ativos de acordo com seus perfis de solubilidade, permeabilidade e dissolução a partir da forma farmacêutica. O SCB foi inicialmente mencionado pela RE nº 901, de 2003, cujo anexo apresenta o primeiro *Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata* (FFSOLI), tendo sido revogado posteriormente (BRASIL, 2003b; 2011c). Conforme dito acima, a RDC nº 37, de 2011 reintroduziu esse sistema de classificação associado à bioisenção (ARAÚJO et al, 2010; REDIGUIERI, SOARES & CARRIJO, 2013).

Medicamentos genéricos e similares contendo excipientes que não interfiram na biodisponibilidade e com rápida dissolução *in vitro*, e de formas farmacêuticas sólidas orais e de liberação imediata, podem ser bioisentos com base no SCB. Além disso, esses medicamentos devem ter seus fármacos listados nas atualizações das instruções normativas relacionadas (IN nº 7/2014, por exemplo; BRASIL, 2014b). Logo, a bioisenção pautada no SCB não é aplicável a medicamentos cuja absorção se dá pela mucosa oral, como os sublinguais, e a medicamentos de liberação modificada (ARAÚJO et al, 2010; REDIGUIERI, SOARES & CARRIJO, 2013).

Para medicamentos novos, os casos de bioisenção previstos baseado nesse sistema são para aqueles que tiverem grandes alterações nos excipientes ou durante sua fabricação, conforme abordado pela RDC nº 48/2009 (BRASIL, 2009a) e suas atualizações. No que se refere a *kits* terapêuticos e associações em dose fixa, o fármaco deve estar presente na lista de princípios ativos candidatos à isenção. Em caso de nova associação de fármacos, o medicamento candidato à bioisenção deve apresentar: ausência de interação farmacocinética entre as substâncias ativas, assim como dose, via de administração do fármaco isolado e forma farmacêutica idênticos ao do medicamento de referência (ARAÚJO et al, 2010; REDIGUIERI, SOARES & CARRIJO, 2013).

O registro de medicamentos similares já completava mais de duas décadas quando se instituiu, no Brasil, a Lei dos Genéricos. A intercambialidade com medicamentos de referência era prevista somente para medicamentos genéricos, embora similares e genéricos exibissem analogias conceituais. A regulamentação técnica para o registro de genéricos repercutiu na regulamentação dos similares, como a exigência de comprovação de eficácia, segurança e qualidade para o registro dessa classe (ROCHA, MELO & CASTELO BRANCO, 2013).

Em 2003, diversos marcos regulatórios referentes a registro de medicamentos foram publicados: a RDC n° 133 (BRASIL, 2003c), que trata do registro de medicamentos similares; a RDC n° 134 (BRASIL, 2003d), que dispõe sobre a adequação de medicamentos anteriormente registrados sem a apresentação de comprovação de equivalência terapêutica; e a RDC n° 136 (BRASIL, 2003e), que estabelece critérios para o registro de medicamentos novos, podem ser citados. A RDC n° 133, de 2003, determinou a realização de testes de biodisponibilidade relativa, equivalência farmacêutica e relatórios de fabricação e controle de qualidade para medicamentos similares candidatos ao registro pela ANVISA (BRASIL, 2003c). Vale destacar que até 2003, a requisição para registro de medicamentos similares se baseava somente na apresentação dos CBPFC e a inspeção para autorização de funcionamento da empresa (BRASIL, 2003c; 2003d; 2003e; ROCHA, MELO E CASTELO BRANCO, 2013).

A RDC n° 134 estabeleceu que medicamentos anteriormente registrados se adequassem às condições presentes nessa norma (BRASIL, 2003d). Os medicamentos similares deveriam ainda indicar o medicamento de referência, elencado pela ANVISA, ao qual iriam se espelhar. Essa Resolução também agrupa os medicamentos conforme seu risco sanitário e estabelece um cronograma para que seja apresentada, à vigilância sanitária, relatórios sobre os resultados dos ensaios. Os medicamentos foram classificados em (i) de menor risco, com venda livre e isentos de prescrição, e sujeitos à comprovação de equivalência terapêutica dentro do prazo estipulado pela agência; (ii) de risco médio, que deverão ser prescritos por profissional habilitado e apresentar estudos de biodisponibilidade relativa no período de dez anos a partir dessa publicação, consoante a revalidação de seus registros; e, (iii) de alto risco, que deverá apresentar igualmente estudos de biodisponibilidade relativa no prazo de 18 meses. Os medicamentos de referência para tais ensaios foram determinados pela ANVISA em normativas subsequentes (BRASIL, 2003d; SAID, 2004).

Com esse ajustamento, os similares aprovados no ensaio de biodisponibilidade relativa poderiam ser classificados como bioequivalentes ao respectivo medicamento de referência, e os medicamentos que não cumprissem tais requisitos não poderiam renovar seus registros. Caso a empresa não deseje que os produtos farmacêuticos por ela produzidos permaneçam como similares, ela poderia solicitar o reenquadramento do registro para medicamento novo, fitoterápico, biológico, dinamizado, específico, conforme legislação vigente (definidos mais adiante, no Quadro 1). O prazo para que essas adequações fossem apresentadas terminou em 2014, quando todos os similares foram obrigados a cumprir as

exigências de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica frente ao medicamento de referência eleito pela ANVISA para permanecerem no mercado brasileiro (ARAÚJO et al, 2010).

A RDC n° 136 (BRASIL, 2003e), por sua vez, elencava os medicamentos novos ou inovadores passíveis de serem registrados sem, no entanto, definir o que seria medicamento novo. Na prática, medicamento novo⁷ se refere àquele que contém fármaco sintético ou semissintético, podendo estar em associação, cujo relatório de registro é dividido em análise farmacotécnica, análise de eficácia e análise de segurança. A análise farmacotécnica é responsável pelo exame de todas as etapas de produção do medicamento, enquanto que as demais análises são realizadas a partir dos resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos. Os estudos clínicos podem incluir todas as fases I, II, III, dependendo do caso, e, nas situações de medicamentos anteriormente registrados em outros países, fase IV, com informações de farmacovigilância pós-comercialização que já estiverem disponíveis (BRASIL, 2003e).

As RDC n° 16 e 17, ambas de 2007 (BRASIL, 2007a; 2007b), dispõem sobre os regulamentos técnicos para o registro de medicamentos genéricos e similares, respectivamente. Tais regulamentações objetivavam minimizar diferenças referentes ao registro sanitário dessas categorias (BRASIL, 2007a; 2007b). No entanto, mesmo com a determinação dos testes de bioequivalência e biodisponibilidade relativa para a concessão de registro aos medicamentos similares, do ponto de vista legal, apenas os medicamentos genéricos continuariam sendo intercambiáveis com os medicamentos de referência, além de ser exigida sua comercialização utilizando-se a DCB ou a Denominação Comum Internacional (DCI). Era evidente, portanto, a necessidade de uniformização dos procedimentos de registro para tais categorias (BRASIL, 2007a; 2007b; ARAÚJO et al, 2010; ROCHA, MELO & CASTELO BRANCO, 2013).

O mesmo seria aplicável aos processos de registro das demais classes de medicamentos, até porque a identificação de diretrizes comuns básicas para o registro de todos os medicamentos, assim como o que é específico para cada tipo de produto, agilizaria a

⁷ Disponível em

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+novos/Como+a+Anvisa+avalia+o+registro+de+medicamentos+novos+no+Brasil>. Acessado em 15 mar 2015.

avaliação dos processos de requisição de registro, além de facilitar o entendimento tanto para o setor regulado, quanto para a própria sociedade (AITH et al, 2014).

Em 2014, a ANVISA publicou a RDC n° 60 (BRASIL, 2014c), com a finalidade de harmonizar os requisitos técnicos de eficácia, segurança e qualidade para a concessão de registro a medicamentos novos, genéricos e similares. Essa nova resolução substitui as RDC n° 136/2003, 16 e 17, de 2007, além de possibilitar a reestruturação do relatório discutido na *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*⁸ em abril de 2015. A RDC n° 60/2014 preconiza ainda outras significativas mudanças no processo de concessão de registro de medicamentos novos, genéricos e similares. Dentre as alterações não previstas pelas legislações anteriores, algumas podem ser elencadas:

- A definição de medicamento novo como sendo “medicamento com Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados”;
- A ANVISA poderá solicitar às empresas fabricantes de medicamentos novos: dados brutos dos ensaios clínicos e não clínicos; todas as informações clínicas sobre o medicamento estudado que tiverem posse, incluindo dados desfavoráveis ao produto; comprovações complementares mesmo depois de o medicamento ter sido registrado pela Agência Reguladora;
- A dispensa de inspeção da empresa fabricante pela ANVISA no país de origem, sendo aceito certificado de comprovação de boas práticas de fabricação expedido pelo órgão de Vigilância Sanitária do país fabricante, quando houver reciprocidade entre a ANVISA e a Autoridade Regulatória do país;

⁸ Disponível em <http://www.ich.org/about/faqs/article/what-does-ich-stand-for.html>. Acessado em 15 mar 2015. A ICH objetiva a harmonização internacional de normas técnicas que tornem o registro de medicamentos mais eficientes e custo-efetivos, visando à prevenção da duplicação desnecessária de estudos clínicos em humanos, a minimização da realização de ensaios em animais e a promoção da saúde pública.

- Apresentação de informações sobre eventual necessidade de realização de estudos clínicos (segurança, eficácia, farmacologia) e toxicológicos complementares requeridos por outras agências reguladoras;
- Exigência de Plano de Farmacovigilância e, em ocasiões singulares relativas à segurança, poderá ser requerido um Plano de Minimização de Risco;
- Excepcionalmente, a empresa fabricante de um medicamento novo que tenha a função de prevenção ou tratamento de doenças que representem séria ameaça à vida, ou que possam causar profunda debilidade, poderá solicitar registro para seu medicamento mediante a apresentação de relatório com resultados de estudos de fase II finalizados e estudos de fase III iniciados. Deverá ainda ser comprovada a necessidade médica não atendida;
- Quando estudos de fase II forem suficientes para provar segurança e eficácia de um medicamento novo, associado ao fato de estudos de fase III não serem aplicáveis, a empresa produtora poderá requerer o registro do medicamento assim que os estudos de fase II tiverem sido concluídos.

A RDC nº 58/2014 (BRASIL, 2014d), por sua vez, estabelece a intercambialidade com o medicamento de referência de medicamento similar que tiver comprovado equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção, o qual deverá ser identificado como “medicamento similar equivalente ao medicamento de referência”, e essa informação deverá constar em sua bula.

Ratificando, o arcabouço legal vigente do registro de medicamentos no Brasil ainda tem como base a Lei nº 6.360/76, e suas atualizações, sendo composto por uma série de resoluções elaboradas pela ANVISA. As categorias vigentes de registro de medicamentos estão elencadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Categorias de registro de medicamento previstas pela ANVISA até a presente data

Categorias de medicamentos para fins de registro	Definição	Exemplos/ Observações	Legislação em vigor	Assunto
Novos	Medicamento com IFA não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados	Medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos	RDC nº 60/2014	Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares
Genéricos	Medicamentos similares a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (Lei nº 9.787, de 10/02/1999)	Medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos	RDC nº 60/2014	Idem
Similares	Medicamentos que contêm o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresentam a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, sendo equivalentes 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 veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Medida Provisória nº 2.190-34, de 2001)	Medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos	RDC nº 60/2014	Idem
Fitoterápicos	Medicamentos obtidos empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3 (RDC nº 48/2004)	Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais	RDC nº 14/2010	Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos
Dinamizados	Medicamentos preparados a partir de substâncias que são submetidas a triturações sucessivas ou diluições seguidas de succussão, ou outra forma de agitação ritmada, com finalidade preventiva ou curativa a serem administrados conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica	Medicamentos homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos	RDC nº 26/2007	Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos

Biológicos	Medicamentos que contêm molécula com atividade biológica conhecida, e que tenham 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); Produto biológico não novo ou conhecido: já registrado no Brasil Produto biológico novo: não registrado anteriormente no Brasil	Anticorpos monoclonais, biomedicamentos, hemoderivados, soros hiperimunes, vacinas	RDC nº 55/2010	Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos
Radiofármacos	Medicamento que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do radiofármaco Novo ou Inovador, ou de uso consagrado registrado na Anvisa, 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	São preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Compreendem também os componentes não-radioativos para marcação e os radionuclídeos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos	RDC nº 64/2009	Estabelece os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos
Específicos	Produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, itoterápico 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	Soluções para irrigação, diálise, enemas e expansores plasmáticos; Concentrados Polieletrólíticos para Hemodiálise (CPHD); nutrição parenteral; soluções de grande e de pequeno volume, parenterais ou não, tais como, água para injeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrólíticos ou açúcares e polialcoois, entre outros	RDC nº 24/2011	Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos
Notificação de medicamentos de baixo risco	Notificação é a comunicação à autoridade sanitária federal (ANVISA) referente à fabricação, importação e comercialização dos medicamentos de notificação simplificada.	Medicamento de notificação simplificada é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa ou paliativa na qual existe	RDC nº 199/2006	Institui a notificação simplificada de medicamentos por meio eletrônico disponível no site da ANVISA

		baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar consequências e ou agravos à saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade descritas no Anexo I desta Resolução		
--	--	---	--	--

Fonte: A autora, 2016.

O Decreto nº 8.077/2013 (BRASIL, 2013a) regulamentou a Lei nº 6.360/1976 (BRASIL, 1976) e revogou os Decretos nº 79.094/1977 (BRASIL, 1977a) e 3.961/2001 (BRASIL, 2001b). Ele acrescenta ou reintroduz na legislação brasileira diversos temas: priorização de análises do requerimento de registro de certos produtos, entre eles os estratégicos para o SUS; dispensa de registro de determinados produtos para utilização em programas de saúde pública do MS; criação de procedimentos simplificados que permitam a disponibilização pelo SUS em casos de sérios agravos à saúde; fornecimento pelo SUS de medicamentos para uso com indicação diferente da aprovada no registro mediante solicitação da CONITEC com apresentação de evidências que respaldem tal uso (BRASIL, 2013a).

Por fim, a Lei nº 13.097, de 2015 (BRASIL, 2015a), altera a Lei nº 9.782/1999 (BRASIL, 1999a), e, entre outros pontos, institui a Renovação Simplificada do Registro de Medicamentos, possibilitando a concessão de registro por período de até dez anos aos medicamentos que não tiverem relatos de ineficácia e/ou eventos adversos relevantes após o início de sua comercialização (BRASIL, 2015a).

O registro sanitário de medicamentos, conforme explicitado por diversas vezes, tem a função de atuar como importante filtro para a entrada e permanência de medicamentos no mercado, objetivando sobretudo a proteção da saúde de seus usuários. No entanto, o que se vê no Brasil é uma situação paradoxal. Schenkel e colaboradores (2012) argumentam que o consumo de medicamentos no país é um dos maiores do mundo, mas que não prescinde de importação da maioria dos princípios ativos necessários à produção interna de medicamentos, tornando-o ainda bastante dependente do exterior. Os custos para a indústria com importação são significativos, o que torna o mercado interno vulnerável a eventuais falhas na provisão de medicamentos que atendam às necessidades nacionais. Além disso, as estratégias das indústrias aqui instaladas se baseiam nas vendas, visando ao permanente lançamento de novos medicamentos, sem que esses contribuam de fato para o avanço dos recursos terapêuticos.

Como consequência, os autores narram que cerca de 40.000 medicamentos, em variadas formas de apresentação, estariam registrados no país até 2009. Desse quantitativo, estima-se que apenas cerca de 15.000 (37,5%) sejam efetivamente comercializados, dos quais 2.100 correspondam princípios ativos isolados constantes na DCB. Em alguns países europeus, por exemplo, a totalidade de medicamentos registrados não ultrapassa 3.000 (SCHENKEL et al, 2012).

A não comercialização de produtos registrados é um artifício comumente utilizado

pelas empresas para impedir ou dificultar o controle de preços pelo governo, ou mesmo fomentar periodicamente a competição comercial. Esses produtos têm a característica de já terem sido comercializados, a exemplo dos medicamentos retirados do mercado que não tiveram seus registros cancelados, retornando com nomes fantasia distintos. Conclui-se, portanto, que tais episódios só são possíveis devido às muitas lacunas existentes nos mecanismos de controle do Estado (SAID, 2004; SCHENKEL et al, 2012). Por esses motivos, em 2016, a Lei nº 13.411 passou a estabelecer que o registro sanitário não poderá ser revalidado caso o medicamento não tenha sido comercializado: (i) durante a vigência do registro, ou (ii) durante, pelo menos, o tempo correspondente aos dois terços finais do período de validade do registro expirado (BRASIL, 2016a).

2.4.4 Suspensão e cancelamento do registro de medicamentos no Brasil

A ação reguladora do Estado em todo o processo de registro de medicamentos é de vital importância para a garantia da proteção da saúde dos consumidores. Isso inclui a retirada de produtos farmacêuticos que não apresentem relação benefício-risco favorável para a terapêutica indicada e/ou qualidade satisfatória do mercado (PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014).

Perroni (2003) sinaliza que a atuação da Vigilância Sanitária na proteção do direito à saúde ocorre em três níveis: o da prevenção, ilustrado pelo momento em que são confiados registros e licenças legalmente amparados; o da vigilância, através das revalidações dos mesmos; e o da correção, quando são previstas punições às infrações cometidas.

A Lei nº 6.437/77 estabelece de forma clara uma série de sanções administrativas sanitárias, entre elas a suspensão cautelar de vendas e/ou fabricação de produtos, bem como o cancelamento do registro (BRASIL, 1977b). A fim de facilitar a compreensão, a ANVISA enumerou algumas medidas sanitárias⁹, classificando-as como medidas preventivas e medidas decorrentes do processo administrativo sanitário. As primeiras medidas são tomadas quando

⁹ Disponível em

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/fiscalizacao!/ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwN_Dz8DA09_c19vrwAXAwNLY_2CbEdFAOyiRa4!/?1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/pos+--+comercializacao+--+pos+--+uso/fiscalizacao/assunto+de+interesse/conheca+a+fiscalizacao/medidas+sanitarias. Acessado em 12 fev 2015.

há evidências suficientes de que determinadas irregularidades tendem a ocasionar danos à saúde da população. As medidas preventivas são definidas pela ANVISA como (BRASIL, 2015b):

- 1) “Apreensão e inutilização / Proibição de distribuição, comércio e uso / Proibição de divulgação (propaganda): Medidas aplicadas para retirar do mercado produtos flagrantemente ilegais, tais como produtos falsificados, contrabandeados e também produtos clandestinos, fabricados, comercializados e divulgados por empresas sem a autorização de funcionamento da ANVISA. Fundamentação: Artigo 72, §§ 1º e 2º, da Lei n. 6.360/76 e artigo 7º, inciso XV, da Lei n. 9.782/99.”
- 2) “Interdição Cautelar: Medida preventiva e temporária, adotada em caso de violação da legislação sanitária ou de risco iminente à saúde, como nos casos de suspeita de desvios de qualidade que podem trazer danos à população. A interdição pode ser parcial ou total, de estabelecimentos industriais, comerciais ou de prestação de serviços de saúde, bem como de lotes de produtos que não observem ou desobedeçam as normas sanitárias. A interdição do produto e do estabelecimento, como medida cautelar, dura o tempo necessário à realização de testes, provas, análises ou outras providências requeridas, não podendo, em qualquer caso, exceder o prazo de 90 (noventa) dias, findo o qual o produto ou o estabelecimento será automaticamente liberado. Fundamentação: Artigo 7º, inciso XIV, da Lei n. 9.782/99; artigo 23, §§ 2º ao 4º e artigo 25 da Lei n. 6.437/77 e artigo 151, inciso VI, do Decreto n. 79.094/77.”
- 3) “Suspensão: Medida aplicada quando o produto apresenta irregularidades associadas às atividades de fabricação, importação, distribuição, divulgação e comércio, quando identificado um descumprimento de exigências regulamentares, tais como os requisitos de boas práticas de fabricação. A suspensão dura o tempo necessário para corrigir as irregularidades constatadas. Fundamentação: Artigo 7º da Lei n. 6.360/76.”
- 4) “Recolhimento: Ação que visa à imediata e eficaz retirada do mercado de determinado(s) lote(s) de produto, com indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade, que possa representar risco à saúde, ou ainda por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia do produto. O recolhimento pode ser determinado pela ANVISA e pelas vigilâncias locais ou realizado voluntariamente pela empresa, quando identificado algum problema. Fundamentação: Artigo 6º da Lei nº 6.360/76, Resolução RDC n.º 55/2005 (medicamentos) e Resolução RDC n. 23, de 4 de abril de 2012 (produtos para saúde).”

Mediante comprovação de infração sanitária, ocorre a instauração de um Processo Administrativo Sanitário (PAS) a partir da lavratura de um auto de infração, em que a empresa autuada terá amplo direito de defesa. Caso seja condenada após a conclusão do PAS, será aplicada uma penalidade cabível à infração praticada, que varia desde advertência, multas, até o cancelamento da autorização de funcionamento da empresa ou do registro do produto (PERRONI, 2003; BRASIL, 2015b).

O país assistiu, nas últimas décadas, a diversos episódios em que medicamentos tiveram — ou teriam — que ser recolhidos do mercado por graves questões de segurança,

desvio de qualidade (quando ocorre algum problema da linha de produção), ou mesmo por fraude, como ocorrido com o medicamento Celobar[®]. No ano de 2003, por exemplo, os registros dos produtos e a licença do Laboratório Enila foram cassados após a morte de 22 pacientes que ingeriram o contraste radiológico Celobar[®] para a realização de exames de imagem. A perícia constatou que o sulfato de bário, princípio ativo do medicamento, estava contaminado com grande quantidade de carbonato de bário e sulfeto de bário, os quais estavam sendo utilizados como reagentes para a obtenção do princípio ativo citado, com a finalidade de baratear o processo. O sulfato, ao ser ingerido, é totalmente eliminado pelo organismo humano, ao contrário do carbonato, que é absorvido e provoca intoxicação (BRASIL, 2003f). Outro caso de cancelamento de registro no país diz respeito ao lumiracoxibe (Prexige[®]), do Laboratório Novartis, em 2008. Esse medicamento foi aprovado no Brasil em 2005, e já foi comercializado em 35 países. No entanto, em 2007, a agência reguladora da Austrália — *Therapeutic Goods Administration* (TGA) — recebeu oito notificações de lesões hepáticas graves decorrentes do uso do produto, o que levou essa e outras agências internacionais a determinarem o cancelamento do registro do medicamento em seus países (BRASIL, 2008a).

A ANVISA, por sua vez, procedeu o cancelamento cerca de um ano depois, após a notificação de 211 casos de reações hepáticas oriundas do uso do medicamento no período de janeiro de 2007 a abril de 2008. A justificativa da ANVISA para o adiamento de seu cancelamento foi a de que seria necessária melhor avaliação do perfil benefício/risco do medicamento no Brasil, visto que a agência australiana baseou sua decisão no uso prolongado do medicamento de 200 mg, ao passo que, no Brasil, o maior uso era de 400 mg durante período de até dez dias. A ANVISA somente determinou o cancelamento do registro do lumiracoxibe no final do mês de julho de 2008 (BRASIL, 2008a).

Finalmente, outro caso que ainda causa ampla discussão no país sobre a necessidade de cancelamento de registro é o que se refere aos medicamentos anorexígenos (AITH & DALLARI, 2014). Essa classe de medicamentos (anfepramona, femproporex e mazindol) está claramente associada à ocorrência de hipertensão pulmonar primária (HPP)¹⁰, entre diversos outros eventos cardiovasculares. Por esse motivo, a maioria dos países desenvolvidos optou

¹⁰ Disponível em

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9288030047458ad3944dd43fbc4c6735/anexo.pdf?MOD=AJPERE>
S. Acessado em 12 fev 2015.

por sua não comercialização há muitos anos (BRASIL, 2011c).

Dentre esses anorexígenos, a sibutramina tem ocupado papel de destaque. Um estudo foi realizado por seu fabricante (Abbott), a pedido da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), para avaliação do risco da sibutramina entre os usuários obesos que apresentavam um risco prévio cardiovascular. Tal estudo, chamado SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) e com duração de seis anos, demonstrou significativo aumento do risco de Infarto Agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral entre os pacientes que faziam uso de sibutramina, e que menos de um terço desses usuários perderam pelo menos 5% do seu peso corporal em três meses, entre diversos outros achados. Esses resultados fizeram com que a EMA determinasse o cancelamento do registro da sibutramina na Europa em 2010, seguido pela retirada voluntária pela empresa da sibutramina dos Estados Unidos, no Canadá e na Austrália (BRASIL, 2011d).

A sibutramina recebeu seu registro no Brasil em março de 2008. Depois desses episódios relacionados aos efeitos adversos da sibutramina, a ANVISA tentou cancelar seu registro no país, contando com parecer favorável da Câmara Técnica de Medicamentos (Cateme), que recomendou o cancelamento da sibutramina por apresentar riscos que superam os benefícios. Infelizmente, após sofrer diversas pressões políticas e mercadológicas, a Agência voltou atrás e optou por apenas restringir mais o seu uso no Brasil. Dentre as medidas adotadas, o medicamento foi remanejado da lista C1 para a Lista B2 dos medicamentos sujeitos a controle especial (conforme Portaria nº 344/98), com notificação de receita, e estabelecimento da dosagem diária máxima de 15 mg para a sibutramina (RDC nº 25/2010) (BRASIL, 2010a). Dessa forma, a sibutramina continua sendo amplamente comercializada no Brasil, mesmo após tais restrições e riscos comprovados (AITH & DALLARI, 2014).

2.5 REGISTRO SANITÁRIO NOS ESTADOS UNIDOS E COMUNIDADE EUROPEIA

2.5.1 *Food and Drug Administration (FDA)*

A FDA é agência mais antiga de proteção ao consumidor do governo federal americano, cuja influência se estende por todo o mundo ao desempenhar importante papel no que se refere a medicamentos e outros produtos relacionados à saúde (BORCHERS et al, 2007).

Sua origem remonta ao ano de 1848, tendo sido batizada com o nome atual somente em 1930 (FDA, 2016a). Está inserida no Departamento de Saúde e Serviços Humanos (*United States Department of Health and Human Services* – HHS), principal entidade do governo americano destinada à proteção da saúde da população (FDA, 2016b). A FDA está organizada em quatro escritórios – Alimentos e Medicina Veterinária (*Office of Foods and Veterinary Medicine*); Operações de Regulamentação Global e Política (*Office of Global Regulatory Operations and Policy*); Produtos Médicos e Tabaco (*Office of Medical Products and Tobacco*), e Escritório de Operações (*Office of Operations*), além do Gabinete do Comissário (*Office of the Commissioner*) (FDA, 2016c).

O *Office of Medical Products and Tobacco* é o responsável pela avaliação de medicamentos, no qual estão incluídos o *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) e o *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER), entre outros (FDA, 2016c). O CDER possui a atribuição de avaliar a segurança e eficácia de medicamentos de prescrição e os isentos (OTC, *over-the-counter*) (FDA, 2016d). O CBER, por sua vez, tem a responsabilidade da regulação de produtos biológicos para uso humano, como sangue e derivados, vacinas, medicamentos proteicos, terapias gênicas humanas, tecidos e xenotransplantes (FDA, 2016e).

O registro de medicamentos na FDA (ou “*drug approval*”) é regulamentado pela “*The United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*”, de junho de 1938. Essa Lei determina a obrigatoriedade do registro sanitário dos medicamentos na FDA e a apresentação de estudos de segurança pelas empresas farmacêuticas para que o produto possa ser comercializado nos EUA (GAVA, 2005).

A FDA foi pioneira na estruturação das três fases dos testes clínicos, essencial na investigação de novos medicamentos. A Emenda Kefauver–Harris, de 1962, instituiu a obrigatoriedade de realização de ensaios clínicos controlados e randomizados (RCT, do inglês *randomized controlled trials*) pelos patrocinadores (fabricantes, instituições de pesquisa, potenciais comercializadores), a fim de comprovarem que o novo medicamento é razoavelmente seguro e eficaz para testes em humanos. Os RCT se fundamentam na comparação de pelo menos dois regimes terapêuticos sob condições controladas, associada à análise estatística da probabilidade de erro (BORCHERS et al, 2007).

Após a obtenção de resultados pré-clínicos satisfatórios com a nova molécula, os patrocinadores podem solicitar autorização para a *Investigational New Drug application*

(IND), que consiste na permissão da Agência reguladora para o início dos testes em seres humanos. A permissão para o início dos testes clínicos é dada em 30 dias, após a devida revisão dos resultados. O documento que acompanha a solicitação da IND deve apresentar informações detalhadas, como a fórmula estrutural do princípio ativo, atividade farmacológica e toxicidade aguda potencial em animais, processo de produção do medicamento e protocolo de realização dos testes em seres humanos (GAVA, 2005; FDA, 2016f).

A FDA classifica a IND em três tipos (FDA, 2016f):

1. IND para estudo de medicamento ainda não aprovado, ou de um produto já aprovado para uma nova indicação ou destinado a uma nova população de pacientes;
2. IND para uso emergencial, que consiste na autorização pela FDA da utilização de um medicamento experimental de forma emergencial, dada a não possibilidade prévia de apresentação de uma IND conforme legislação vigente no país. O uso emergencial também se aplica a pacientes não incluídos em protocolo clínico existente, ou se não há protocolo de estudo aprovado;
3. IND de tratamento, que é submetida para testes de medicamentos experimentais que possam atender a doenças graves ou que ameacem a vida, enquanto o estudo clínico final é conduzido e a revisão da FDA ocorre.

Ao término dos estudos clínicos, quando há evidências consistentes de eficácia e segurança do novo medicamento, capazes de atender aos requerimentos da FDA para o registro e autorização de comercialização, os patrocinadores submetem o *New Drug Application/ Biological License Application* (ou *Therapeutic Biologics Applications*) (NDA/BLA) aos seus respectivos centros de avaliação (CDER/CBER) da FDA. Tais centros, então, realizam o processo de revisão das NDA/BLA submetidas (SENDEROWICZ & PFAFF, 2014).

O CDER classifica as NDA segundo o grau de inovação dos medicamentos, baseando-se para isso na caracterização do tipo químico dos mesmos em: (a) novas entidades moleculares (NME, *New Molecular Entities*), que são medicamentos contendo princípios ativos ainda não registrados pela FDA e com maior grau de inovação terapêutica; (b) novo sal de um medicamento já aprovado, nova formulação de medicamento já aprovado ou nova associação de dois ou mais medicamentos, denominados de IMD (*Incrementally Modified Drugs*), o que significa que um fabricante pode produzir medicamentos já elaborados e comercializados por outros; (c) medicamentos já comercializados, com novo fabricante, ou

com nova indicação, que representam medicamentos com menor nível de inovação (GAVA, 2005).

Além disso, a NDA pode ser categorizada conforme o potencial terapêutico em: (a) padrão, quando o novo medicamento não apresenta nenhuma vantagem clínica adicional em relação aos medicamentos existentes no mercado; e, (b) prioritária, quando apresenta evidências de melhoria na eficácia e segurança do tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma patologia ou para uma subpopulação de pacientes, evidências de redução ou supressão das reações adversas, e/ou de aumento na adesão do paciente ao tratamento (GAVA, 2005).

Após a submissão da NDA/BLA, a FDA responderá em 60 dias se o dossiê apresentado pelo produtor contém todas as informações requeridas pela Agência. O tempo de revisão pela FDA varia de seis meses para NDA prioritária a dez meses para NDA padrão. Mesmo após a submissão da NDA, o fabricante deverá apresentar dados atualizados sobre segurança do medicamento, assim como a ocorrência de novas reações adversas e sua gravidade (GAVA, 2005; SENDEROWICZ & PFAFF, 2014). O registro de medicamento novo pela FDA não requer renovações periódicas (GAVA, 2005).

Em 1984, foi instituído o *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* (também chamado de Lei Hatch-Waxman), que prevê períodos de exclusividade de mercado adicionais aos 20 anos de patente, nos seguintes casos: (a) NDA de medicamentos órfãos que tratem doenças raras, que acometam menos de 200.000 pessoas nos EUA, por até sete anos, a fim de cobrir seus gastos de desenvolvimento; (b) novas entidades químicas (NCE, *New Chemical Entity*), que representam a “porção ativa do princípio ativo”, excluindo-se, portanto, variações da molécula como sais e ésteres. Essa exclusividade tem o prazo de até cinco anos a partir da primeira aprovação do NDA relevante e não permite a homologação de um medicamento genérico durante esse prazo; (c) novo estudo clínico, que consiste em novas investigações clínicas com o objetivo de desenvolvimento de novas formulações ou alteração das existentes, novas doses ou visando à nova população de pacientes. Tal exclusividade impede o registro de medicamentos genéricos por até três anos após a primeira aprovação de sua NDA; (d) estudos conduzidos pelos patrocinadores em população pediátrica, a pedido da FDA, rendendo exclusividade de mercado de seis meses (ANGELL, 2004; GAVA, 2005).

Para o registro de medicamentos genéricos, a FDA preconiza a submissão da *Abbreviated New Drug Application* (ANDA), cuja revisão é realizada pelo Escritório de Medicamentos Genéricos (*Office of Generic Drugs*), do CDER, através da avaliação de

informação sobre bioequivalência, características químicas e microbiológicas, inspeção de instalações e informações da bula (FDA, 2016g).

Essa abreviação do processo de registro de medicamentos genéricos também foi instituída em 1984 pela Lei Hatch-Waxman, que propôs a agilização da disponibilidade de genéricos e redução do custo para o registro desses medicamentos, desde que o medicamento de referência não esteja sob a vigência de sua patente. Caso a patente ainda esteja em vigor, o fabricante do medicamento de referência ganha mais 30 meses de exclusividade, e não é permitido o lançamento de medicamento genérico nesse prazo (GAVA, 2005; PENSABENE & GREGORY, 2013).

O registro de medicamentos genéricos ocorre de forma abreviada pelo fato de que, em geral, não é necessária a apresentação de dados pré-clínicos e clínicos para se estabelecer sua segurança e eficácia. Esses parâmetros são demonstrados através de estudos de bioequivalência e biodisponibilidade, comparando-o a um produto inovador. Adicionalmente, o medicamento genérico precisa apresentar mesmo princípio ativo que o medicamento de marca, assim como mesma via de administração, dose, rotulagem e indicação. No “*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*” (*Orange Book*) estão listados todos os medicamentos inovadores e genéricos aprovados para comercialização (FDA, 2016g).

O primeiro medicamento genérico a protocolar na FDA solicitação de uma ANDA tem o direito de 180 dias de exclusividade no mercado após a obtenção do registro, o que significa que a FDA não poderá conceder registro a outro genérico nesse período (PENSABENE & GREGORY, 2013).

Ainda no que se refere a medicamentos genéricos, é importante mencionar outra categoria: os genéricos de marca. A definição aceita pela FDA para essa categoria é: “medicamentos de prescrição que são ou novas doses de produtos não protegidos por patentes, produzidas por um fabricante que não é o autor da molécula, ou uma cópia da molécula de um medicamento patenteado com um nome comercial”.¹¹ Angell (2004) esclarece que esses são medicamentos híbridos, que não transgridem direitos de patente, ao mesmo tempo que são suficientemente similares aos medicamentos de referência para que não

¹¹ Disponível em: <http://www.fdanews.com/articles/80937-uk-expands-branded-generics-pricing-survey>. Acesso em 23 fev 2016.

seja necessária a realização de ensaios clínicos.

Os genéricos de marca têm sido reportados desde 2002, tanto na FDA quanto na *National Health Surveillance* (NHS), do Reino Unido. O preço dos medicamentos genéricos de marca, no entanto, costuma estar mais próximo do preço dos medicamentos de marca do que dos genéricos, apesar de ambos os genéricos poderem ser quimicamente iguais. Em 2007, os genéricos de marca representaram em torno de 9% das receitas aviadas nos EUA, enquanto que os outros genéricos, 58%. Verificou-se queda de prescrições de medicamentos genéricos de marca dispensadas no país entre os anos de 2002 e 2007 (de 11,4% para 9,3%). Apesar desse reduzido mercado farmacêutico, a rentabilidade dos genéricos de marca continua elevada.¹²

Finalmente, outra categoria de registro sanitário concedido pela FDA é o de medicamentos biossimilares. Em 2010, o presidente Barack Obama assinou o *Affordable Care Act*, criando o registro abreviado para produtos biológicos biossimilares. Tais medicamentos são intercambiáveis, visto serem altamente similares a um produto biológico de referência registrado pela FDA, o que significa dizer que não apresentam diferenças clinicamente significativas em termos de segurança e eficácia ao produto de referência, podendo apresentar somente pequenas variações na formulação, e não no princípio ativo (FDA, 2016h).

Tanto os EUA, como a União Europeia, têm adotado diversas medidas que buscam acelerar a concessão do registro sanitário por parte de suas agências regulatórias ao longo dos últimos 20 anos (SENDEROWICZ & PFAFF, 2014). Os mecanismos de aceleração da concessão do registro sanitário nos EUA atualmente em vigor são a aprovação acelerada (“*accelerated approval*”, de 1992), a revisão prioritária de NDA (“*priority review*”, de 1992), o “*fast track*” (1997) e o uso médico especial ou “*breakthrough therapy*” (2012). A aprovação acelerada e a revisão prioritária fazem parte do processo de aprovação, enquanto que o *fast track* e o uso médico especial ocorrem antes da submissão do NDA/BLA (BAIRD et al, 2014; SENDEROWICZ & PFAFF, 2014; PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015a). O Quadro 2 a seguir mostra as principais características de tais mecanismos.

¹² Disponível em: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2008/2008-10/2008-10-8707>. Acesso em 23 fev 2016.

Quadro 2 - Principais mecanismos de aceleração da concessão do registro sanitário de medicamentos pela FDA

Designação	Ano de introdução	Uso	Bases de avaliação	Mecanismos para avaliação acelerada
Aprovação Acelerada	1992	Tratamento de condição grave, além de fornecer vantagem significativa sobre as terapias existentes	Desfecho substituto não plenamente validado, com probabilidade razoável de prever benefício clínico ou desfecho intermediário	Menor tempo de desenvolvimento clínico
Revisão Prioritária	1992	Tratamento de uma condição grave e, se aprovado, o medicamento deve fornecer uma significativa melhora na segurança e/ou efetividade	Dados de segurança e/ou eficácia	Diminuição do tempo de revisão (180 dias ao invés de 300 dias)
<i>Fast Track</i>	1997	Tratamento de uma condição grave associado a um potencial de tratar determinada necessidade médica não atendida	Dados pré-clínicos e/ou clínicos, dependendo do estágio de desenvolvimento	Interação mais frequente com a equipe de revisão da FDA e o “rolling review”, ou seja, a revisão de partes de uma NDA antes de seu envio completo pelo patrocinador
Uso médico especial	2012	Tratamento de uma condição grave, com apresentação de dados clínicos preliminares demonstrando potencial para significativa melhora se comparado com as terapias disponíveis nos parâmetros clinicamente significativos	Dados clínicos	Tempo de desenvolvimento clínico acelerado devido à intensa discussão entre a FDA e o patrocinador

Fonte: Adaptado de BAIRD et al, 2014 e SENDEROWICZ & PFAFF, 2014.

Desfechos substitutos (*surrogate endpoints*), conforme mostrado no Quadro 2, são definidos como biomarcadores capazes de substituir um desfecho clínico, sendo utilizados para prever a eficácia dos medicamentos. Biomarcadores têm como característica a possibilidade de serem mensurados, permitindo a avaliação objetiva de processos biológicos normais, processos patogênicos, ou respostas farmacológicas para uma intervenção terapêutica (ARONSON, 2005; GAVA, 2005). A utilização de um antirretroviral por um paciente, por exemplo, apresenta como um desfecho substituto a diminuição de sua carga viral em um curto período de tempo, o que implicaria melhora clínica. Diversos antirretrovirais nos EUA foram aprovados pela FDA utilizando desfechos como esse (GAVA, 2005).

A aceleração da aprovação de registro pela FDA é concedido a alguns medicamentos novos indicados a enfermidades graves e que carecem de tratamento satisfatório. Uma ‘necessidade médica não atendida’ pode ser preenchida através de uma nova terapia, ou mesmo através um tratamento potencialmente melhor que algum já existente, como por exemplo, maior eficácia, diminuição de efeitos adversos graves, melhores resultados diagnósticos, e diminuição significativa da toxicidade clínica de uma terapia disponível (FDA, 2016i).

Em maio de 2015, a Câmara dos Deputados dos EUA aprovou por unanimidade a lei denominada “*The 21st Century Cures Act*”, objetivando fomentar o desenvolvimento e acelerar a aprovação de novos medicamentos e dispositivos médicos sob o argumento de promover maior inovação. Para isso, essa lei permite a utilização de evidências baseadas em experiência clínica ao invés daquelas obtidas através de ensaios clínicos, possibilita que testes clínicos para medicamentos e equipamentos não necessitem mais de consentimento informado dos sujeitos de pesquisa, quando o risco do teste é considerado mínimo e apresenta salvaguardas, possibilita que patrocinadores de medicamentos indicados a condições graves possam solicitar à FDA que aceite um plano de desenvolvimento para aprovação acelerada, entre outras propostas (USA, 2015).

Essa lei, entretanto, tem sido duramente criticada por especialistas. Estudos apontam que mais de dois terços dos novos medicamentos são aprovados nos EUA baseados em estudos de seis meses ou menos, o que pode ser um problema no caso de medicamentos de uso crônico. Além disso, uma maior utilização de desfechos substitutos, em vez de desfechos clínicos reais, na avaliação da eficácia de medicamentos ou dispositivos médicos pode ensejar que os novos produtos aprovados apresentem falhas de segurança e eficácia. Exemplo disso é

que em 2013, pacientes de um estudo randomizado que receberam medicamento para tratamento da tuberculose, cujo desfecho era uma medida substituta de contagem bacteriana no escarro, apresentaram uma taxa de mortalidade quatro vezes maior que o grupo de comparação (AVORN & KESSELHEIM, 2015). Portanto, “*The 21st Century Cures Act*” pode representar uma séria ameaça à segurança dos pacientes e usuários, sem contar com os desdobramentos internacionais, visto que a FDA é importante referência regulatória mundial (OSORIO-DE-CASTRO, CAETANO & PEPE, 2015).

Mecanismos de aceleração do registro sanitário de medicamentos, apesar de serem legítimos em casos de necessidades médicas não atendidas reais, têm diversas implicações negativas:

(i) pacientes que sofrem de doenças raras ou condições de risco de vida também têm o direito de informações fidedignas sobre os medicamentos que estão usando e os riscos envolvidos, bem como têm o direito de utilizar medicamentos registrados com claras evidências de segurança e eficácia, visto que o simples acesso a novas terapias não garante melhorias reais em termos de qualidade de vida a esses indivíduos. Podem ocasionar também maiores morbidades ou mortalidade, para as quais pode não haver tratamento adequado disponível, além de gerar elevados custos aos sistemas de saúde;

(ii) programas de aceleração da concessão do registro sanitário pelas Agências Reguladoras tendem a contribuir para o crescimento de ensaios clínicos aprovados com resultados tendenciosos e baseados em evidências mais fracas e períodos de tempo menores. Consequentemente, esses ensaios são incapazes de proporcionar informações válidas sobre o benefício de determinados medicamentos aos usuários e profissionais de saúde;

(iii) interferências políticas sobre as decisões das Agências Reguladoras, como tem sido visto com o Congresso americano, o qual se comporta como ferrenho defensor de procedimentos ainda mais acelerados e com evidências científicas cada vez mais fracas para a concessão de registro sanitário, sobrepondo-se por vezes às atribuições técnico-sanitárias da FDA;

(iv) o acesso mais rápido a medicamentos novos pode estar associado a terapias inapropriadas, as quais acarretam maiores riscos à saúde dos usuários. Nos EUA, após 16 anos de acompanhamento, pesquisadores verificaram que medicamentos registrados através de alterações legislativas introduzidas para acelerar o processo de aprovação, eram mais propensos a serem retirados do mercado ou receberem “*black-box warnings*”, se comparados

a medicamentos autorizados pelo processo padrão de registro sanitário. “*Black-box warnings*” é o aviso de segurança mais grave da FDA, muitas vezes se referindo a risco de vida (LIGHT & LEXCHIN, 2015; OSORIO-DE-CASTRO, CAETANO & PEPE, 2015; PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015a; 2015b).

A questão é que até que um medicamento seja considerado inseguro pelas autoridades sanitárias, milhões de pessoas podem ter sido expostas, o que pode significar danos irreparáveis à saúde dos pacientes e usuários.

2.5.2 *European Medicines Agency (EMA)*

A EMA é uma agência descentralizada da União Europeia (UE), criada pelo Regulamento nº 2309/93 da Comunidade Econômica Europeia (CEE), com sede em Londres (GAVA, 2005; EMA, 2016a). Suas atividades tiveram início em 1995 e sua responsabilidade abrange a avaliação científica e monitoramento da segurança dos medicamentos para uso humano e animal desenvolvidos pelas indústrias farmacêuticas nos 28 Estados Membros da UE (EMA, 2016a). A EMA não está subordinada à Diretoria de Saúde Pública da UE, mas sim à Diretoria Geral de Empresas da Comissão Europeia (GAVA, 2005).

A Agência é formada por: (i) um conselho de administração constituído por dois representantes de cada Estado Membro, dois representantes da Comissão Europeia e dois representantes indicados pelo Parlamento Europeu; (ii) sete comitês científicos — *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP), *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC), *Committee for Advanced Therapies* (CAT) e o *Paediatric Committee* (PDCO). A avaliação dos pedidos de registro sanitário de medicamentos (ou “*marketing authorisation*”) feitos pelos fabricantes é atribuição do CHMP (GAVA, 2005; EMA, 2016b).

Existem duas vias para o registro de medicamentos na UE: a via nacional e a via centralizada. A via nacional (ou procedimento descentralizado) para a obtenção do registro sanitário é realizada por cada Estado Membro da UE através de procedimentos próprios de cada país. Grande parte dos medicamentos comercializados na Comunidade Europeia foi aprovada no nível nacional pelo fato de terem sido registrados antes da criação da EMA, ou porque não estavam no escopo do procedimento centralizado (EMA, 2016c).

Uma empresa pode solicitar o registro sanitário do medicamento por ela produzido à autoridade sanitária de um determinado país da UE e, se a solicitação for aprovada, a empresa poderá entrar com o pedido para a comercialização também em outros países da UE, baseando-se no princípio do reconhecimento mútuo. Na situação de um Estado Membro não reconhecer o registro sanitário concedido por outro país da Comunidade, a EMA tem importante papel na mediação desse processo ao emitir parecer com a decisão final sobre o assunto (GAVA, 2005; EMA, 2016c).

A via centralizada consiste na submissão de um pedido de aprovação único (*single marketing authorisation application*) pelo fabricante à EMA. Se a solicitação for aprovada pela CHMP, no caso de medicamentos para uso humano, é permitido ao titular do registro sanitário comercializar o medicamento por toda UE. Isso significa que o registro sanitário do medicamento será válido em todos os Estados Membros da UE, bem como nos países da Área Econômica Europeia (EEA, *European Economic Area*): Islândia, Liechtenstein e Noruega (GAVA, 2005; EMA, 2016c).

O procedimento para a obtenção do registro sanitário pela via centralizada é compulsório nos casos de medicamentos para uso humano com novos princípios ativos destinados ao tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*), câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas, virais e autoimunes, medicamentos órfãos, entre outros. Nos casos de medicamentos com novos princípios ativos com significativa inovação terapêutica, científica ou técnica, considerados de interesse para a saúde pública, o registro sanitário pela via centralizada é opcional (EMA, 2016c).

O requisito geral para a submissão do pedido de registro sanitário por ambas as vias consiste em um dossiê completo (CTD, *Common Technical Document*) abrangendo dados não clínicos sobre eficácia, segurança e aspectos toxicológicos do medicamento, em conjunto a dados de estudos clínicos, farmacológicos, estatísticos, e de qualidade do produto (GAVA, 2005). Além de comprovações de eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos candidatos ao registro sanitário, países como a Finlândia, França Alemanha, Suécia, Inglaterra, País de Gales e Escócia também requerem informações sobre custo-efetividade do medicamento antes de sua comercialização (TAYLOR, DRUMMOND & SULLIVAN, 2006; RAWLINS, 2012).

A EMA exige a apresentação adicional das seguintes informações por parte dos

fabricantes de medicamentos candidatos ao registro sanitário pelo procedimento centralizado: informações sobre a comercialização e ações regulatórias referentes à segurança do medicamento em outros países, apresentação de informações conclusivas no CTD sobre o benefício-risco do medicamento, se comparado a alternativas terapêuticas disponíveis ou mesmo na ausência de tratamento, caso seja aceitável do ponto de vista clínico (GAVA, 2005). Ao contrário da FDA, a EMA não exige a apresentação dos dados brutos em conjunto com informações derivadas de análise própria do fabricante, satisfazendo-se somente com as informações apresentadas nos sumários de eficácia e segurança (GAVA, 2005; SENDEROWICZ & PFAFF, 2014).

Pelo procedimento centralizado, a EMA tem 15 dias após a submissão da solicitação de registro sanitário do medicamento de uso humano para validá-la, ou seja, para verificar se o dossiê entregue pela empresa apresenta todas as informações referentes à avaliação técnica. Após essa etapa, o CHMP realiza a avaliação técnica, podendo entrar em contato com o fabricante para solicitar informações adicionais. No prazo de até sete meses (210 dias) depois da submissão do pedido de registro, o CHMP emite parecer à Comissão Europeia que, em três meses, dá a decisão se concorda ou não com a avaliação do CHMP. Caso não concorde, a empresa solicitante do registro deverá entrar com recurso, a ser avaliado pelo próprio CHMP, dando reinício ao processo (GAVA, 2005; SENDEROWICZ & PFAFF, 2014).

Algumas das razões para a não aprovação da solicitação de registro de medicamentos pela EMA consistem em problemas relacionados ao desenho do ensaio piloto, como adequação na randomização, cegamento e tipo de comparador utilizados nos estudos clínicos, bem como na duração desses estudos, seleção de desfechos clinicamente relevantes, análises estatísticas apropriadas e a identificação da população-alvo representativa (PUTZEIST, 2013).

Após a aprovação para a comercialização do medicamento na UE, seu registro sanitário tem validade de cinco anos, quando deverá ser renovado uma única vez e, a partir de então, sua validade será ilimitada. O registro sanitário do medicamento concedido pela EMA que não for introduzido no mercado dos Estados Membros no período de três anos consecutivos será considerado caducado (GAVA, 2005).

A EMA reconhece quatro categorias de medicamentos para fins de registro sanitário: medicamentos de referência, genéricos, híbridos e biossimilares. Medicamentos de referência são os que receberam o registro sanitário por um Estado Membro ou pela Comissão Europeia com base na submissão de um dossiê completo apresentando dados dos ensaios pré-clínicos,

clínicos e sobre qualidade, conforme preconizado pela legislação europeia. Os medicamentos genéricos e híbridos são aqueles que demonstraram bioequivalência, através da submissão de estudos de biodisponibilidade (EMA, 2016d).

Os medicamentos genéricos possuem os mesmos princípios ativos, doses e vias de administração que seus medicamentos de referência, diferindo-se somente nos componentes inativos, nome e embalagem. Para que um medicamento genérico possa submeter uma solicitação de registro, é preciso ter expirado o período de exclusividade dos medicamentos que lhe serviram de referência (EMA, 2016d).

Já os medicamentos híbridos podem ser desenvolvidos com uma indicação ligeiramente diferente daquela do medicamento de referência, o que requer novas informações provenientes de testes clínicos para a submissão de uma solicitação de registro, visto a possibilidade de diferirem dos medicamentos de referência nas doses e vias de administração. São denominados ‘híbridos’ porque sua aprovação se baseia tanto em dados resultantes dos ensaios clínicos do medicamento de referência, quanto em resultados de novos testes (EMA, 2016d).

Biossimilares são medicamentos biológicos similares aos de referência registrados e com patente expirada. Para a submissão da solicitação de registro de um medicamento biossimilar, é requerido pela EMA resultados de estudos que mostrem não haver diferenças significativas na eficácia, segurança e qualidade em relação aos medicamentos de referência, o que faz com que a quantidade de informações a serem apresentadas pelos produtores de biossimilares seja bem menor do que as apresentadas pelos detentores do registro do biológico de referência (EMA, 2016e).

Uma particularidade da EMA no que se refere a registro sanitário de medicamentos é a concessão de aprovação sob circunstâncias excepcionais (*approval under exceptional circumstances*), aplicada a casos em que não é possível à empresa produtora o fornecimento de informações completas sobre o novo medicamento, como indicação clínica rara, bases científicas da patologia pouco conhecidas ou insuficientes. Nessas hipóteses, o fabricante se responsabiliza pela apresentação de informações aprofundadas acerca do medicamento durante sua comercialização a fim de obter o registro definitivo (GAVA, 2005; BAIRD et al, 2014; SENDEROWICZ & PFAFF, 2014; PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015a).

A EMA, à semelhança da FDA, também possui alguns mecanismos de aceleração da aprovação de medicamentos para comercialização na UE: a avaliação acelerada

(*accelerated assessment*), a aprovação condicional (*conditional approval*) e a licença adaptativa (*adaptative licensing*) (BAIRD et al, 2014; SENDEROWICZ & PFAFF, 2014; PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015a). As características específicas de cada uma dessas vias regulatórias de acesso ao registro sanitário estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3 - Principais vias regulatórias de aceleração da concessão do registro sanitário pela EMA

Designação	Ano de introdução	Uso	Bases de avaliação	Mecanismos para avaliação acelerada
Aprovação sob Circunstâncias Excepcionais	1993	Medicamentos que atendam necessidade de saúde pública urgente	Dados não abrangentes, com pequena possibilidade de haver informações adicionais após a aprovação	Diminuição do tempo de desenvolvimento do medicamento
Avaliação Acelerada	2005	Medicamentos de grande interesse à saúde pública, em especial aqueles que apresentam inovação terapêutica	Requer justificativa do fabricante sobre o porquê de o medicamento por ele produzido deve ser considerado de importante interesse à saúde pública	Tempo de revisão passa de 210 dias para 150 dias
Aprovação Condicional	2005	Medicamentos utilizados no tratamento de condições seriamente debilitantes ou que ameacem a vida, produtos médicos para emergência e medicamentos órfãos que demonstrem necessidades médicas não atendidas	Dados não clínicos e clínicos pouco abrangentes, com pequena possibilidade de serem coletadas maiores informações durante as reavaliações anuais	Diminuição do tempo de desenvolvimento do medicamento
Licença Adaptativa	2014	Medicamentos utilizados no tratamento de necessidades médicas não atendidas para uma grave condição, e monitoramento do uso após o registro sanitário	Dados de segurança clínica, eficácia, efetividade relativa e custo-efetividade, quando apropriado, associado a informações coletadas durante o ciclo de vida do medicamento e submetido a sucessivas avaliações regulatórias e de reembolso	Encurtamento do ciclo de desenvolvimento do medicamento, bem como da avaliação da tecnologia devido ao maior foco nos dados pelas partes interessadas

Fonte: Retirado de BAIRD et al, 2014 e SENDEROWICZ & PFAFF, 2014.

Além dessas principais vias regulatórias de abreviamento da concessão do registro sanitário pela EMA, alguns Estados Membros ainda adotam mecanismos de “uso compassivo”, que possibilita aos médicos solicitarem o acesso a terapias não aprovadas ou que ainda se encontram sob avaliação de sua respectiva Agência Reguladora, para casos de risco de vida dos pacientes, quando não há terapias disponíveis ou as que existem falharam (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015a; 2015b).

Cabe destacar que, ao longo dos últimos dez a 20 anos, o tempo para a concessão de registro sanitário na Europa foi dramaticamente abreviado. Isso pode representar grave ameaça à segurança dos pacientes, uma vez que a concessão prematura de registro sanitário a quantidades cada vez maiores de medicamentos sem avaliação apropriada, com fracas evidências de segurança e eficácia, acarreta maiores problemas de farmacovigilância e não oferece necessariamente vantagens terapêuticas aos seus usuários (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015a; 2015b; BANZI et al, 2015).

2.5.3 Harmonização dos processos de aceleração da concessão de registro sanitário entre a FDA e a EMA

Alguns dos processos de aceleração da concessão do registro sanitário da UE podem ser considerados equivalentes aos dos EUA, como a “avaliação acelerada” concedida pela EMA e a “priorização de análise” (ou revisão prioritária), pela FDA, e a “licença adaptativa” concedida pela EMA com o “uso médico especial”, pela FDA (SENDEROWICZ & PFAFF, 2014).

Em 2003, foi instituído um mecanismo em comum entre a FDA e a EMA de acesso acelerado a novos medicamentos: a assessoria científica paralela (*parallel scientific advice*) entre as agências. Esse mecanismo consiste na possibilidade do alinhamento consultivo entre a FDA e a EMA objetivando a redução da complexidade nos requerimentos de desenvolvimento de um novo medicamento, o que é aplicável a importantes tratamentos da área da oncologia, vacinas, nanotecnologia, medicamentos órfãos e pediátricos, entre outros. Na prática, os medicamentos avaliados por tal assessoria científica paralela costumam já terem sido aprovados pela FDA por meio do mecanismo do *fast track*, além de não haver garantia de que essa assessoria científica paralela aconteça sempre (BAIRD et al, 2014).

Desde 1990, as autoridades sanitárias dos EUA, Europa e Japão vêm implementando regras para harmonização regulatória internacionais através do estabelecimento da

Conferência Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para o Registro de Medicamentos para Uso Humano (ICH, *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). Apesar dos esforços, significativas disparidades no que se refere ao registro sanitário de medicamentos ainda ocorrem, como diferenças na legislação e nos processos de aprovação e vigilância pós-comercialização, desfechos de eficácia, perfil benefício-risco (ALQAHTANI et al, 2015; REDDY et al, 2015).

A título de exemplo, Hartmann e colaboradores (2013) analisaram os resultados das solicitações de registro sanitário de medicamentos oncológicos na UE no período de 2006-2011, tendo-os comparado às aprovações de medicamentos nos EUA e Japão. Os autores puderam observar que, dentre as 46 solicitações de registro submetidas à avaliação da EMA no período estudado, 29 resultaram em novos medicamentos oncológicos aprovados para comercialização. A probabilidade de aprovação da solicitação de registro de medicamentos sintéticos foi de 74%, valor significativamente maior que a probabilidade de aprovação do registro de medicamentos biológicos (33%). Quanto ao tempo de aprovação do registro dos medicamentos biológicos desse estudo, verificou-se que a UE demora cerca de sete meses a mais que os EUA para a concessão do registro sanitário, ao passo que o Japão leva aproximadamente 25 meses a mais que a UE para tal.

A rapidez na aprovação pela FDA não se limita a medicamentos oncológicos, mas se estende também a outras categorias de medicamentos novos. Downing e colaboradores (2012) mostraram que, entre 2001 e 2010, a FDA levou em média 303 dias para a aprovação de medicamentos novos, enquanto que a EMA e *Health Canada* levaram em média 366 e 352 dias, respectivamente, para a aprovação.

Estudo realizado no período de 1999-2011, que analisou 100 medicamentos aprovados pela FDA e EMA avaliados através de revisão prioritária pela FDA, demonstrou que grande parte desses medicamentos foram primeiramente submetidos à FDA, a qual apresentou tempo de revisão da solicitação de registro sanitário significativamente menor que a EMA, além de conceder a designação de ‘órfão’ a um percentual maior de medicamentos do que a EMA. Esses resultados refletem a permanência de importantes diferenças regulatórias, como na política de medicamentos órfãos, e relacionadas a vias, doses, posologias e idades pediátricas aplicadas aos processos de aceleração da concessão do registro sanitário (ALQAHTANI et al, 2015).

Outra importante distinção entre a FDA e a EMA decorre do fato da FDA, durante a aprovação acelerada, basear sua avaliação em um desfecho substituto provável para o benefício clínico. A aprovação condicional concedida pela EMA, por sua vez, não depende do desfecho analisado, mas de ‘dados menos completos’, e é válida por um ano, sendo revista anualmente, para que o medicamento continue no mercado (SENDEROWICZ & PFAFF, 2014). A aprovação condicional é destinada a medicamentos voltados a necessidades médicas não atendidas, como medicamentos órfãos, para situações emergenciais ou para tratamento de doenças seriamente debilitantes ou que ameacem a vida. O patrocinador deverá cumprir obrigações específicas, como a apresentação de estudos novos ou contínuos, ou uma coleção de dados de farmacovigilância. Uma vez obtidas informações mais abrangentes sobre o benefício-risco do produto, a aprovação condicional pode ser convertida em aprovação ‘padrão’ (EMA, 2016f).

Tais discrepâncias afetam substancialmente a prática clínica e o cuidado ao paciente. Desse modo, a harmonização regulatória farmacêutica entre EUA e UE, bem como entre outros blocos econômicos, pode facilitar a aprovação em tempo adequado de medicamentos essenciais (ALQAHTANI et al, 2015; REDDY et al, 2015). Por outro lado, tem um lado negativo, se o prazo mais curto dispensa o rigor da avaliação realizada.

2.6 INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM LISTAS BRASILEIRAS DE FINANCIAMENTO PÚBLICO

2.6.1 Relação de medicamentos essenciais e perfil da incorporação de medicamentos em listas de financiamento público

A garantia do acesso pela população a medicamentos considerados essenciais é preconizada pela PNM e consiste em um dos eixos estratégicos da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF). A necessidade da adoção de listas de medicamentos essenciais e de formulários terapêuticos pelos países tem sido apontada pela OMS desde a década de 1970. O Brasil, anteriormente a essa recomendação da OMS e do próprio surgimento do SUS, já utilizava listas de medicamentos que poderiam ser consideradas essenciais (BRASIL, 1998b; 2004; WANNMACHER, 2006; VIEIRA, 2010).

Essas listas, atualizadas bianualmente, em 1975 foram denominadas Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), tendo como objetivo primordial atender à maioria das enfermidades prevalentes no país e servir como ferramenta racionalizadora da

aquisição, da distribuição e da indústria farmacêutica em relação à demanda a ser suprida (OSORIO-DE-CASTRO et al, 2000; VIEIRA, 2010). Medicamentos essenciais, segundo a OMS (2015)¹³, podem ser definidos como:

“aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de saúde da população, sendo selecionados conforme a relevância para a saúde pública, evidência de eficácia e segurança, e comparativo de custo-efetividade. Devem estar disponíveis dentro do contexto dos sistemas de saúde que funcionam a todo momento, em quantidades adequadas, nas formas farmacêuticas apropriadas, com qualidade assegurada e informação adequada, e um preço que o indivíduo e a comunidade possam pagar.”

Os formulários terapêuticos, por sua vez, foram concebidos como recurso complementar às listas de medicamentos essenciais, dando suporte prático e de qualidade aos prescritores e demais profissionais de saúde a partir de informações sobre medicamentos isentas de interferências mercadológicas, pautadas em preceitos técnicos e clínicos. Nos formulários, são disponibilizados dados detalhados e de fácil compreensão acerca dos medicamentos neles elencados, como indicação terapêutica, contraindicações, características farmacotécnicas, entre outros (OSORIO-DE-CASTRO et al, 2000).

A concepção da RENAME, até 2010, era baseada na seleção criteriosa de um número restrito de medicamentos essenciais, com características asseguradas de maior eficácia, segurança, qualidade e menor custo (WANNMACHER, 2006). Até então, constavam nesta relação somente medicamentos da atenção básica e de programas estratégicos do MS, considerados itens “essenciais” para a população brasileira, isto é, voltados para os agravos prevalentes e prioritários. A RENAME 2010, por exemplo, limitava-se a 574 apresentações farmacêuticas e apresentava, como as que a antecederam, justificativas relacionadas às inclusões, exclusões e alterações (como na apresentação, concentração e/ou dose), realizadas entre uma edição e outra, além de importantes informações referentes à indicação terapêutica e restrição de uso (BRASIL, 2010b).

Com a atualização publicada na Portaria GM/MS nº 533, de 28 de março de 2012, o MS amplia a RENAME, versão que passa a contar com 810 itens. Seu conceito de medicamentos essenciais se torna mais abrangente, ao incluir medicamentos que tratam doenças raras e complexas, além de insumos. A RENAME 2012, portanto, trouxe novo entendimento sobre medicamentos essenciais — “aqueles definidos pelo SUS para garantir o

¹³ Disponível em http://www.who.int/topics/essential_medicines/en/. Acessado em 22 fev 2015.

acesso ao usuário ao tratamento medicamentoso”, com quantidade expressiva de inclusões, se comparada às edições anteriores (BRASIL, 2012b).

Alguns autores apontam que tal lista deixa de ser baseada por critérios de evidências científicas e se transforma, na realidade, em lista de financiamento público por englobar, além dos componentes de financiamento da AF – Básico, Estratégico e Especializado, as relações nacionais de insumos farmacêuticos e de medicamentos de uso hospitalar. Medicamentos fitoterápicos e homeopáticos também foram inseridos nessa nova lista. Apontam igualmente diversas razões que levaram a essa profunda alteração conceitual e estrutural da RENAME 2012: tensões ocasionadas pelo mercado de novas tecnologias que vem se expandindo vertiginosamente, conveniências políticas para a disponibilização de novos medicamentos, aumento das demandas judiciais por medicamentos, incluindo aqueles com perfil benefício/risco questionável (SANTOS-PINTO et al, 2013; FIGUEIREDO et al, 2014).

Cabe ainda reiterar que a legislação brasileira estabelece que a RENAME deve elencar somente medicamentos registrados na ANVISA (BRASIL, 2011a), e que a pressão para a incorporação de medicamentos nas listas de financiamento público acima descrita tem início antes de sua autorização para comercialização no país.

A regulamentação da assistência terapêutica e da incorporação de tecnologia em saúde, implementada pela Lei nº 12.401/11, teve como meta precípua a ampliação do acesso pela população a medicamentos e procedimentos em saúde com maior aporte tecnológico (BRASIL, 2011a). No entanto, a inclusão de novos produtos nas listas de financiamento público, sendo esses muitas vezes deficientes de evidências científicas que comprovem a melhoria da eficácia e segurança em relação a outras tecnologias já disponíveis no mercado, acarreta o desperdício dos escassos recursos alocados em saúde e apresenta pequeno impacto na otimização do acesso (TRINDADE, 2008; BRASIL, 2011a; SANTOS-PINTO et al, 2013).

2.6.2 Medicamentos incorporados ao sistema de saúde brasileiro: mecanismos de adoção e obsolescência

Desde o início do século XX, a introdução descontrolada de novas tecnologias já preocupava os gestores dos países desenvolvidos. Tal fato os induziu a se debruçarem sobre a implementação das primeiras leis e a criação de órgãos de fiscalização e controle da fabricação e comercialização de produtos que pudessem expor a saúde da população a riscos. Novas tecnologias médicas têm sido disponibilizadas aos sistemas de saúde e absorvidas à

prática clínica com grande velocidade, o que impõe vigilância crescente e adequada qualificação de profissionais para a realização de rigorosas avaliações dessas tecnologias (GAVA, 2005; CONASS, 2011).

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) pode ser descrita como um conjunto de informações acerca do emprego de tecnologias associadas ao campo da saúde capaz de fornecer subsídios importantes na tomada de decisão sobre sua difusão e incorporação. A ATS apresenta importância ímpar na construção de protocolos e diretrizes clínicas pautados em evidências científicas. Dentre alguns dos propósitos da ATS, podem ser destacados a garantia da disponibilização de tecnologias seguras e efetivas à população, o fornecimento de informações técnicas, econômicas e sociais que orientem decisões estratégicas, como a alocação de recursos, a certificação da correta utilização das tecnologias, entre outros (CONASS, 2011; TRINDADE, 2008; CAETANO, 2014).

Medicamentos são os alvos mais frequentes de ATS devido à sua estrita regulação nacional e internacional, sendo exigidos para sua entrada no mercado uma série de ensaios clínicos controlados com a finalidade de assegurar a segurança e eficácia destas tecnologias (CAETANO, 2014).

Nos países em desenvolvimento, a transferência tecnológica é apontada como mecanismo preponderante de incorporação de novas tecnologias em saúde. Essa elevada dependência é ocasionada pela aceitação indiscriminada de tecnologias importadas e baixos investimentos em desenvolvimento tecnológico local, gerando consequências desconfortáveis para seus sistemas de saúde, como o alto custo na aquisição de tecnologias patenteadas ou provenientes de oligopólios que atuam no setor, além de inadequação às características locais onde a tecnologia será usada. Portanto, a gestão de tecnologias em saúde, que compreende as etapas de análise, incorporação, difusão, monitoramento e retirada de tecnologias do mercado, ajudaria a evitar a proliferação desordenada de tecnologias que não apresentem vantagens reais e custos favoráveis aos sistemas de saúde (TRINDADE, 2008; CONASS, 2011).

No Brasil, conforme exposto pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do MS (2011), a entrada maciça de novas tecnologias em saúde se deu principalmente a partir da década de 1990, sendo a pressão pela incorporação de novas tecnologias, muitas vezes, realizada de forma acrítica nos sistemas de saúde, evidente até os dias atuais. Cabe destacar o papel do *marketing* da indústria farmacêutica influenciando de maneira decisiva pacientes, prescritores, sociedades médicas, associações de portadores de condições patológicas, sem

olvidar a pressão exercida pelo próprio sistema judiciário (TRINDADE, 2008; BRASIL, 2011e; CAETANO, 2014).

Pode-se exemplificar essas pressões na incorporação de novas vacinas. O Programa Nacional de Imunizações incorporou, na década de 2000, grande parte das novas vacinas de alta tecnologia preconizadas em países desenvolvidos, ocasionando um incremento de 800% nas despesas com essas tecnologias nesse mesmo período. Ainda assim, as demandas judiciais não cessam e continuam a requerer a incorporação de vacinas cujo perfil de benefícios e riscos ainda é indefinido (BRASIL, 2011e).

As tecnologias em saúde, sobretudo os medicamentos, apresentam um ciclo de vida com estágios caracterizados, porém não obrigatórios. O registro sanitário é considerado a primeira avaliação da tecnologia, representando (ou deveria representar) etapa crítica no processo de incorporação. Uma avaliação bem realizada da tecnologia no momento do registro tende a não permitir a introdução no mercado daquelas que representem risco à saúde pública, ou que não apresentem benefícios terapêuticos reais que justifiquem o custo decorrente de sua aquisição. Da mesma forma, as revalidações do registro são imprescindíveis ao monitoramento dos efeitos reais oriundos da utilização em larga escala do produto, bem como de restrições de uso e retirada do mercado. Estudos de custo-efetividade, também conhecidos como quarta barreira, ou outras metodologias de avaliação pautadas em evidência científicas não são requeridos no Brasil para a concessão do registro do medicamento, ao contrário de outros países como Austrália e Canadá (TAYLOR et al, 2004; RAWLINS, 2012; PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014; CAETANO, 2014).

Em seguida, a tecnologia tende a sofrer uma difusão incipiente e passa por avaliação tecnológica secundária, quando então pode ser incorporada a listas de financiamento. Essa etapa é almejada por muitos laboratórios, visto que a utilização em larga escala, financiada pelo poder público, é garantia de mercado. A tecnologia pode, então, se tornar obsoleta, até que seja enfim abandonada (Figura 2) (CONASS, 2011).

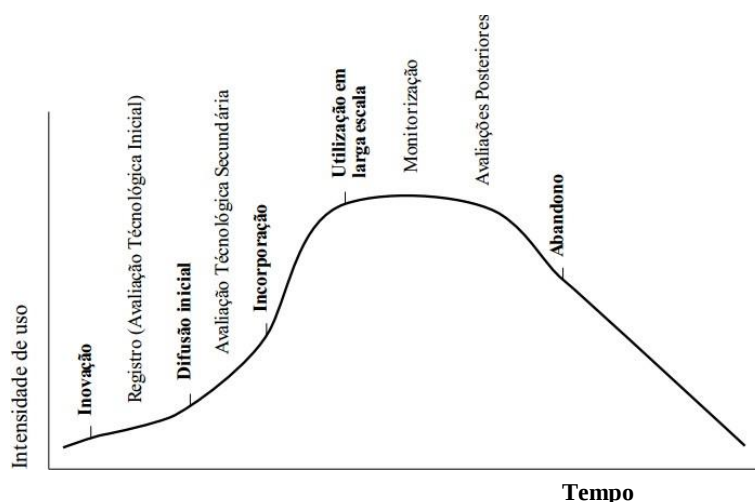


Figura 2 - Curva do ciclo de vida das tecnologias médicas
 Fonte: adaptado de KRAUSS SILVA, 2003, p. 503.

Cabe ressaltar que esse seria um modelo ideal, visto que, na prática, a difusão de uma tecnologia, pode ocorrer, por exemplo, antes mesmo da obtenção do registro sanitário. Isto acontece em casos de demandas judiciais de inovações.

O ciclo de vida das tecnologias pode ser representado por uma curva sigmoide, cujas taxas e velocidades de difusão podem diferir entre as tecnologias consideravelmente. Algumas razões que explicam esse fenômeno podem ser enumeradas: características intrínsecas da própria tecnologia, formas de concorrência intramercado dos serviços de saúde, estratégias de *marketing* adotadas pelos produtores, receio por parte dos gestores de aumento de demandas judiciais, pressão por parte de setores da sociedade para maior acesso a determinadas tecnologias, aquisição precoce de inovações por escolas médicas (TRINDADE, 2008; CONASS, 2011; CAETANO, 2014).

Duarte e colaboradores (2011) discutem que a incorporação e a difusão da inovação na área médica se iniciam com a validação da tecnologia em práticas clínicas e têm como meta sua definição como prioridade pelo gestor de saúde. No Brasil, o desenvolvimento de inovações nesse setor tem estado restrito a poucos produtos, a exemplo de algumas vacinas, fármacos, hemoderivados e equipamentos médico-hospitalares.

Os autores corroboram dados anteriormente citados — que as inovações incorporadas ao sistema de saúde brasileiro, em especial aquelas com maior aporte tecnológico, são originadas de multinacionais sediadas em países desenvolvidos, culminando no encarecimento com sua aquisição que, associado às limitações de recursos a serem gastos em saúde, retardam ou mesmo impossibilitam a incorporação da inovação em diversas

ocasiões, com potenciais implicações negativas para a saúde da população.

Ainda segundo tais autores, três indicadores podem ser úteis na análise da incorporação de medicamentos pelo SUS: (1) intervalo conhecimento-incorporação, que consiste no espaço de tempo entre a 1ª publicação científica abordando a tecnologia e sua incorporação pelo sistema público de saúde; (2) massa crítica de conhecimento, definida como sendo a quantidade de trabalhos acerca de tal tecnologia antes de sua incorporação pelo sistema público de saúde; (3) intervalo validação-incorporação, caracterizado como o tempo decorrido entre a aprovação da utilização da tecnologia pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e sua inclusão no sistema público de saúde.

Atualmente, os principais órgãos responsáveis por regular o ciclo de vida das tecnologias em saúde no Brasil são a ANVISA, a CONITEC e a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), do MS. Apesar de não regular o ciclo de vida das tecnologias, o Poder Judiciário exerce importante influência, especialmente no que diz respeito a tecnologias de alto custo. A inclusão de medicamentos e de novos produtos e tecnologias no SUS deve atender a critérios regulamentados pela Lei nº 12.401, de 29 de abril de 2011. Essa Lei regulamentou a Lei nº 8.080/90, no que se refere à assistência terapêutica e incorporação de tecnologia em saúde, e definiu as atribuições da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), órgão vinculado ao MS responsável pela avaliação das solicitações de incorporação (ou de alterações ou exclusões) de tecnologias mediante critérios baseados em evidências científicas (BRASIL, 2011b).

A utilização da ATS como ferramenta de avaliação da incorporação de tecnologias nos programas do MS iniciou-se com a instituição da Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), coordenada na época pela SAS, através da Portaria GM/MS nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006 (BRASIL, 2006b). Em 2008, a Portaria GM/MS nº 2.587 aperfeiçoou sua atuação e transferiu a coordenação para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (BRASIL, 2008). Por fim, o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 (BRASIL, 2011b), redefiniu a CITEC, substituindo-a pela CONITEC, segundo previamente estabelecido pela Lei 12.401/11 (BRASIL, 2011a), além de dispor sobre a composição, competências e funcionamento dessa última. O Decreto nº 7.646/11 define como tecnologias em saúde os medicamentos, equipamentos médicos, os produtos para a saúde, as vacinas, os testes diagnósticos, as órteses e próteses, e inúmeros materiais e sistemas informacionais de aplicação na assistência à saúde (BRASIL, 2011b).

A Lei nº 12.401/11 tem como objetivo proporcionar à população uma ampliação no acesso a medicamentos e procedimentos em saúde, inclusive quando o fornecimento é determinado por decisão judicial. Entretanto, devido aos embaraços na assistência de média e alta complexidades no país, é razoável questionar como tais avanços no acesso a essas novas tecnologias impactarão positivamente, sem haver ações articuladas e pactuadas com a sociedade (SANTOS-PINTO et al, 2013).

Há de se avaliar igualmente algumas outras questões que afetam de modo determinante a sustentabilidade do SUS: (1) a incorporação acelerada e acrítica de tecnologias em listas de financiamento público verificada nos últimos anos; (2) a lacuna na revisão pela CONITEC de boa parte dos 810 medicamentos presentes na RENAME 2012, muitos dos quais não apresentam evidências robustas que justifiquem sua incorporação; (3) onde conseguir mais recursos que sejam alocados na disponibilização de todos os medicamentos (e demais tecnologias) incorporados, em especial os de alto custo; (4) como reverter esse retrocesso que representa a RENAME 2012, a qual põe em xeque o sentido de essencialidade pautada em prioridades e consolida a lógica da oferta financiada (SANTOS-PINTO et al, 2013). Em agosto de 2013, a RENAME foi atualizada com as incorporações mais recentes realizadas pela CONITEC¹⁴.

A Portaria nº 1, de 2 de janeiro de 2015, estabelece a RENAME 2014 como atualização da RENAME 2012, entrando em vigor em 120 dias a partir de sua publicação. Mediante toda repercussão gerada pela lista anterior, o MS divulgou uma nota explicativa sobre a RENAME 2014, que apresenta 19 inclusões, 21 exclusões e 12 realocações realizadas em relação à lista anterior¹⁵.

2.7 COMPRAS, GASTOS E JUDICIALIZAÇÃO DA DEMANDA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

2.7.1 Compras e gastos públicos com medicamentos no Brasil

Em tempos em que o debate sobre os gastos públicos assume crescente importância

¹⁴ Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2013/outubro/21/renome-anexos-versao-08-08-2013.pdf>. Acessado em 11 mar 2015.

¹⁵ Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/13/Nota-explicativa-referente-ao-elenco-da-Rename-2014-vf.pdf>. Acessado em 11 mar 2015.

no cenário macroeconômico nacional, examinar a efetividade do poder público na aquisição de bens ou na contratação de serviços mostra-se imprescindível. As compras públicas representam não somente modo de execução de políticas públicas, mas também um complexo sistema baseado em um arcabouço legal, concebido por tomadores de decisão, altamente regulado pelo Estado (CARVALHO, 2012).

As compras públicas no Brasil são regidas pelas Leis nº 8.666/93 e nº 10.520/2002, também conhecidas como Lei de Licitações e Lei do Pregão, respectivamente (BRASIL, 1993; 2002; ZILLER, 2012). O registro sanitário no país é uma das exigências fundamentais estabelecidas pela legislação brasileira (Lei nº 6.360/76 e Portaria MS/GM nº 2.814/98) no ato das compras públicas de medicamentos (BRASIL, 1976; 1998a), salvo os casos previstos (BRASIL, 2013a).

O processo licitatório pode ser compreendido como um conjunto de procedimentos formais e ordenados que deve estar baseado nos princípios descritos no Art. 37 da Constituição Federal —“legalidade, impessoalidade, moralidade, publicidade e eficiência”, de maneira a proporcionar à Administração Pública bens e serviços mais vantajosos (ou menos onerosos), com a melhor qualidade possível, transparência, *accountability* e isonomia, que consiste na igualdade de condições de competição entre os licitantes. Cabe ainda destacar o conceito de *Value of Money*, o que significa dizer que o Estado deve assegurar anteriormente à efetivação da compra que os efeitos alcançados sejam os melhores para a sociedade (LUIZA et al, 1999; CARVALHO, 2012).

Os licitantes, por sua vez, devem atender às especificações legais necessárias descritas no edital ou carta convite. A empresa que apresentar maiores vantagens, pelo critério de menor preço, de melhor técnica ou de técnica e preço, será a escolhida para o provisionamento do produto após julgamento objetivo, com sigilo na apresentação das propostas e adjudicação compulsória ao vencedor (BRASIL, 1993; CARVALHO, 2012; ZILLER, 2012). No que diz respeito à aquisição de medicamentos pelo setor público, há de se considerar tanto a necessidade do menor preço quanto a exigência de qualidade, sobretudo no mercado farmacêutico, repleto de interesses conflitantes (LUIZA et al, 1999; OLIVEIRA et al, 2007).

No Brasil, dentre as características das empresas que fornecem produtos e serviços ao governo, pode-se destacar sua concentração em setores de relativamente baixa intensidade tecnológica, além da predominância da participação de empresas de maior porte nas compras

governamentais, como atacadistas e fabricantes (MARIN et al, 2003; CARVALHO, 2012).

Esse perfil pode ser explicado pelo grande volume de compras governamentais frequentemente realizadas. Mesmo que as entregas sejam parceladas, compras consolidadas aguçam o interesse das empresas e ocasionam expansão da concorrência. As compras consolidadas podem ocorrer, por exemplo, através da formação de consórcios entre várias instituições ou de aquisições para um intervalo de tempo mais prolongado. Dessa forma, outra vantagem pode ser angariada: ganho de escala, que representa real possibilidade de prática de preços menores, seja pela diminuição do preço unitário do produto, mais próximo ao custo da produção, seja pela opção de redução da margem de lucro unitário do produto, compensado pela venda de quantidade ampliada do mesmo (LUIZA et al, 1999; MARIN et al, 2003).

A legislação brasileira preceitua, entre outras coisas, que as compras públicas só poderão ser levadas a efeito mediante adequada especificação de seu objeto, assim como a definição dos recursos orçamentários destinados ao seu pagamento; caso contrário, o certame poderá ser anulado e o demandante da compra, responsabilizado. Ademais, estabelece que as compras devem ser feitas utilizando-se um Sistema de Registro de Preços (SRP), se a modalidade licitatória assim o permitir (concorrência, tomada de preços, convite e pregão) (BRASIL, 1993). No SRP, devem estar cadastrados todos os preços praticados pelos fornecedores de produtos e bens comprados pela Administração Pública e auxilia na pesquisa de mercado que antecede as compras públicas (ROSA et al, 2003).

As modalidades de licitação utilizadas para a aquisição de bens, serviços e obras são aplicáveis aos três níveis de governo e variam conforme o valor do objeto de licitação (concorrência, tomada de preços e convite) e o perfil da aquisição (concurso, leilão e pregão). A seguir, as particularidades de cada modalidade podem ser enumeradas (BRASIL, 1993; 2002a; 2005; MARIN et al, 2003; ROSA et al, 2003; CARVALHO, 2012; ZILLER, 2012):

- Concorrência: modalidade apropriada a contrato de elevado valor, permite a participação de quaisquer interessados que atestarem possuir os requisitos mínimos do edital na fase inicial do processo. Seu edital deve ser amplamente divulgado na imprensa e a convocação deve ocorrer com antecedência mínima de 30 dias;
- Tomada de preços: os contratos referentes a essa modalidade de licitação apresentam valores imediatamente inferiores aos da concorrência. Os fornecedores devidamente cadastrados ou aqueles que atenderem aos requisitos estabelecidos pelo edital, após prévia habilitação, são convocados com antecedência mínima de 15 dias por meio de

edital e ampla publicidade;

- Convite: consiste na modalidade de licitação mais simples, destinadas às contratações de pequeno montante (entre R\$ 8.000,00 e R\$ 80.000,00). Ocorre entre fornecedores do ramo pertinente ao seu objeto, cadastrados ou não, com participação de pelo menos três interessados, mediante edital convocatório afixado no quadro de avisos da instituição, que se manifestarem com antecedência de até 24 horas da exposição das propostas;
- Pregão presencial e eletrônico: regulamentado pela Lei nº 10.520/2002, que define pregão (presencial) como modalidade de licitação utilizada na aquisição de bens e serviços comuns — aqueles cujas características de desempenho e qualidade são facilmente comparáveis entre si, de acordo com critérios objetivos constantes no edital, ensejando a decisão da aquisição pautada no menor preço. Esse tipo de pregão é realizado em sessão pública, cujos interessados são classificados e habilitados mediante proposta de menor preço, ressalvados as demais exigências (jurídicas, técnicas e de regularidade fiscal). O pregão pode ser visto como alternativa a todas as outras modalidades licitatórias, além de ser aplicável a contratações de qualquer valor. Em 2005, o pregão eletrônico foi regulamentado pelo Decreto nº 5.450, vindo a facilitar o processo licitatório pelo fato de a sessão pública poder ser realizada à distância, via *internet*;
- Concurso e Leilão: Concurso consiste na escolha de trabalho técnico, científico ou artístico, premiação ou proventos aos vencedores, conforme exigências do edital, que deverá publicado com antecedência mínima de 45 dias. Leilão refere-se à venda de bens móveis inservíveis para a administração ou de mercadorias legalmente apreendidos ou penhorados, ou então para a alienação de bens móveis, aos interessados que oferecerem maior lance, igual ou superior ao valor da avaliação prévia. Tais modalidades não se aplicam à aquisição de produtos farmacêuticos.

A Lei de Licitações institui, ainda, as possibilidades de inexigibilidade e de dispensa de licitação. Inexigibilidade de licitação ocorre quando não é viável a disputa entre diferentes propostas para a aquisição de determinado bem ou serviço. Uma das situações previstas para que haja inexigibilidade, no que se refere ao campo de medicamentos, é a existência de somente um produtor, empresa ou representante comercial, vedada a preferência de marca e mediante comprovação de exclusividade. As situações de inexigibilidade de licitação,

igualmente aos casos de dispensa de licitação previstas na legislação, excetuando-se as de montante até R\$ 8.000,00, deverão ser publicadas em até cinco dias (BRASIL, 1993; 1998a).

Conforme preconizado pela Constituição Federal (Art. 37, Inciso XXI), a realização de licitação para compras públicas é imprescindível. No entanto, há exceções. A dispensa de licitação é prevista pela Lei nº 8.666/93 em situações elencadas. A aquisição de produtos e serviços, por exemplo, cujo valor corresponda a até 10% do limite estipulado à modalidade convite (até R\$ 8.000,00), é feita por compra direta. Nesse caso, a licitação é dispensável com a condição da apresentação de pelo menos três orçamentos feitos por diferentes fornecedores. Vale destacar que essa forma de aquisição pública deve ser devidamente justificada e não pode ser usada com a finalidade de fracionar a aquisição de bens e serviços de mesma natureza, visto que essa conduta vai de encontro à lógica da realização de compras maiores, com entregas parceladas e ganhos de escala (MARIN et al, 2003).

Dentre diversas disposições da legislação para a dispensa de licitação, podem ser mencionados: emergência, caracterizada por necessidade iminente no atendimento de situações que possam colocar vidas em risco ou comprometer a segurança das pessoas, obras ou equipamentos; quando não houver interesse das empresas na participação da licitação anteriormente realizada, e esta não puder ser repetida, desde que mantidas as condições do edital; guerra, perturbação da ordem ou calamidade pública (BRASIL, 1993); para fins de aquisição de imunobiológicos, inseticidas, medicamentos e outros insumos estratégicos, executada pelo MS e suas entidades vinculadas para a implantação de atividades relacionadas à saúde por intermédio de organismos multilaterais internacionais dos quais o Brasil pertença, conforme disposto pela Lei nº 10.191 de 2001 (BRASIL, 2001a); para a aquisição de bens e insumos destinados exclusivamente à pesquisa científica e tecnológica custeado pelas agências públicas de fomento, de acordo com o estabelecido pela Lei nº 12.349 de 2010 (BRASIL, 2010c); e em circunstâncias de transferência tecnológica de produtos estratégicos para o SUS, incluído pela Lei nº 12.715 de 2012 (BRASIL, 2012c).

Estudos apontam que o risco de corrupção em compras públicas varia de acordo com o tipo de processo licitatório, ou sua ausência: baixo para as modalidades pregão/leilão, concorrência e tomada de preços, mediano para as modalidades convite e concurso, e alto em compras por dispensa e por inexigibilidade de licitação. Analisando-se isoladamente a dispensa de licitação, verifica-se que, se por um lado ela permite a aquisição de produtos melhores ou de fornecedores mais idôneos, por outro, pode se apresentar como alegação para

julgamentos subjetivos e finalidades escusas (CARVALHO, 2012; ZILLER, 2012).

A insuficiência de estruturas burocráticas bem consolidadas e praticadas deixam margem ao utilitarismo do Estado, cujos agentes se aproveitam objetivando interesses próprios, desapegados da ideia de responsabilidade com o coletivo. Estados ineficientes, portanto, são qualificados precisamente pela escassez de preceitos burocráticos e condutas previsíveis de relações dentro do próprio aparato. Consequentemente, os processos licitatórios pressupõem normas e padrões previsíveis para a realização das compras públicas, o que assegura a imparcialidade e a inibição do utilitarismo proveniente de agentes públicos nesse processo (CARVALHO, 2012; ZILLER, 2012).

O gerenciamento de medicamentos e insumos farmacêuticos no Brasil representa imenso desafio aos administradores públicos, e por esse motivo, é essencial a adoção de medidas que garantam a eficiência na alocação de recursos públicos e consequente melhoria no seu acesso pela população. Indubitavelmente, o SUS representa o mais importante — e único para alguns insumos — adquirente do setor saúde nacional. A coleta e sistematização de dados, consequentemente, têm o papel de nortear a estruturação de ações e dar mais efetividade e transparência na aplicação dos recursos disponíveis (FERNANDES, 2003; COELI et al, 2014).

O país tem avançado bastante, nas últimas décadas, com o desenvolvimento de sistemas de informação que têm a capacidade de integrar e consolidar dados oriundos de diferentes fontes governamentais. O Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (Siag), o Portal de Compras do Governo (Comprasnet), o Banco de Preços em Saúde (BPS) e o Sistema de Orçamentos Públicos em Saúde (Siops) podem exemplificar tal assertiva (BRASIL, 2002).

O Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, banco de acesso público conforme estabelece a Lei de Acesso à Informação (BRASIL, 2011), criado pelo Decreto nº 1.094, de 1994, é onde todas as compras federais são compulsoriamente notificadas (BRASIL, 1994).

O SIASG foi concebido com o objetivo de informatizar as rotinas do Sistema de Serviços Gerais – SISG, integrando os órgãos da Administração Pública Federal direta, autárquica e fundacional. Em 1998, o SIASG foi conectado à plataforma web através da criação do *site* Comprasnet (www.comprasnet.gov.br), portal gerenciado pelo Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão – MPOG, que passa a ser o responsável pela formulação e

implementação das políticas públicas relacionadas às compras governamentais. O módulo Sistema de Divulgação Eletrônica de Compras – SIDEC é responsável por encaminhar automaticamente os documentos a serem publicados, de forma simultânea, na Internet e na imprensa oficial. Em 2001, a base de dados passou a abranger efetivamente todas as compras e contratações da administração federal (BRASIL, 2002b).

O portal Comprasnet inclui a divulgação e a realização das licitações previstas na Lei nº 8.666/1993 (convites, tomadas de preço e concorrência), os pregões e as cotações eletrônicas, a emissão de notas de empenho, o registro dos contratos administrativos, a catalogação de materiais (Catmat) e serviços (Catser), cadastro único de fornecedores (Sicaf) e o sistema de preços praticados (Sispp). Essas informações também estão disponíveis para consultas do público em geral. Todas as informações podem ser acessadas pelo Comprasnet, o portal eletrônico que permite o ingresso ao SIASG pelos usuários (www.comprasnet.gov.br) (FERNANDES, 2005; COELI et al, 2014).

É indispensável a catalogação do item de compra no Catálogo de Materiais (Catmat), parte integrante do SIASG, para a execução de qualquer compra governamental de insumo. Caso o insumo candidato à aquisição não esteja catalogado, sua inserção deve ser solicitada, assim como correções e atualizações do sistema. Para proporcionar a padronização da nomenclatura, medicamentos devem ser registrados com sua DCB de acordo com a legislação vigente (BRASIL, 1976). A partir de toda essa sistematização das informações sobre compras governamentais, obtém-se um valioso banco de dados com os gastos públicos, que propicia a realização de consultas e pesquisas que seriam impraticáveis até meados da década passada (COELI et al, 2014).

O BPS, após cooperação técnica entre o MS e o MPOG, é capaz de disponibilizar informações do SIASG, provenientes de compras federais realizadas pelo Comprasnet, no seu sítio eletrônico (<http://bps.saude.gov.br>). Neste sítio, as compras executadas por diversas instituições pertencentes ao campo da saúde podem ser examinadas, como os hospitais ligados às Forças Armadas, os hospitais universitários, instituições próprias do MS, entre outros (BRASIL, 2014e; COELI et al, 2014).

O BPS também agrega, em uma segunda base de dados, informações de compras públicas estaduais, municipais, além de dados sobre compras privadas de medicamentos e materiais para saúde. Dessa forma, atua com instrumento importante que pode subsidiar o controle social dos gastos públicos em saúde. No entanto, a inserção de dados de compras

estaduais e municipais ainda é voluntária, o que ocasiona sua incompletude por falta de alimentação do banco de dados, justificado pelo baixo interesse e capacidade técnica da parte de diversos gestores locais (BRASIL, 2014e; 2015c).

Apesar dos esforços direcionados à eficiência no uso dos montantes a serem aplicados em saúde, os gastos nesse campo — sobretudo com medicamentos — permanecem em elevação, sem que isso represente melhoria real nos indicadores de saúde (LIMA et al, 2010).

Dentre alguns fatores que podem explicar esse fenômeno, são mencionados: a dinâmica exponencial de incorporação tecnológica, expansão no diagnóstico de enfermidades crônicas e degenerativas, criação de novas condições patológicas, estímulo à cultura da farmacologização, frequente lançamento de novos produtos farmacêuticos, proteção por patentes, concentração de mercado devido à baixa competitividade em alguns setores, entre outros (ANGELL, 2004; LIMA et al, 2010; BERMUDEZ et al, 2012; CAMARGO JR, 2013).

Um estudo realizado com o objetivo de avaliar o cenário farmacêutico global demonstrou que o financiamento público de medicamentos entre países de alta renda e os de renda inferior variam entre 61,3% e 23,1%, respectivamente (BERMUDEZ et al, 2012). No Brasil, entre os anos de 2004 e 2011, pôde-se observar expressivo aumento no financiamento federal com AF e insumos estratégicos, chegando a 151,5%. Esse percentual foi alcançado devido à expansão dos gastos governamentais com várias atividades da AF, como dispensação de medicamentos de alto custo, listas de medicamentos essenciais e novas prioridades do governo, a exemplo do Programa Farmácia Popular (MACHADO et al, 2014).

Se forem considerados somente os gastos do MS com medicamentos, verifica-se que o comprometimento do orçamento total desse ministério saltou de 5,8% em 2002 para 12,5% em 2010. A justificativa para esse aumento recai principalmente sobre o incremento na carga financeira de medicamentos pertencentes ao componente especializado e aqueles usados no tratamento do HIV/AIDS (BERMUDEZ, 2012).

A eficiência na alocação de recursos públicos é de fundamental relevância, sobretudo diante de um quadro de escassez, e uma das estratégias para o alcance desse fim consiste na centralização das compras — como ocorre a nível federal — a exemplo dos antirretrovirais e demais programas estratégicos. Esse procedimento enseja a padronização nacional de atividades e produtos, o aumento da escala de aquisições e uma melhor negociação de preços (LUIZA et al, 1999; SANTOS-PINTO et al, 2011; VIEIRA & ZUCCHI, 2013).

Diversos outros estudos descrevem a evolução dos gastos federais ao longo dos anos com a aquisição de medicamentos (CARIAS et al, 2011; TELES & COELHO, 2011; VIEIRA, 2010; VIEIRA & ZUCCHI, 2013). Vieira (2010) descreve o gasto ocorrido em 2009 com medicamentos do componente especializado da AF, que se apresentou como o mais elevado do MS, totalizando cerca de 46% de todo o orçamento com medicamentos. Carias e colaboradores (2011), corroborando com esses dados, demonstraram que o aumento real dos recursos destinados ao financiamento desse componente pelo MS entre os anos de 2003 e 2006 foi de 159%.

Os gastos federais com medicamentos no país incluem não somente os componentes da Assistência Farmacêutica (Básico, Estratégico e Especializado), mas também programas como o Farmácia Popular do Brasil, os hospitais federais dos Ministérios da Saúde, da Defesa, da Educação e dos ambulatorios médicos dos órgãos federais (BRASIL, 2004; MELAMED & PIOLA, 2011; MACHADO *et al*, 2014). Entre grande parte dessas despesas estão englobadas aquelas relativas à assistência de alta complexidade, definida como conjunto de procedimentos que abarca tecnologia e custo elevados, cuja finalidade é fornecer à população serviços qualificados e integrados aos demais níveis de atenção. Para comportar essa qualificação no atendimento de alta complexidade, ambulatorial e hospitalar, obviamente se faz necessário progressiva ampliação no volume de recursos a ele destinado (LIMA et al, 2010).

Carvalho (2012) discute, em seu estudo, que outro fator agravante para a elevação das despesas públicas com medicamentos são as compras originadas de ações judiciais, nas quais o Ministério da Saúde, as secretarias estaduais e municipais, ou outras instituições públicas de saúde são citados como réus e condenados a fornecer aos demandantes medicamentos não disponíveis no SUS, como últimos lançamentos, muitos dos quais não registrados pela ANVISA.

As compras públicas — federais ou não — oriundas desse tipo de demanda têm características ocasionais e isoladas das aquisições em grandes volumes, o que tende a encarecer muito o produto farmacêutico pela falta de concorrentes e fazer com tenham como justificativa caráter emergencial, o que pode representar a dispensa do processo licitatório (CHIEFFI & BARATA, 2010; CARVALHO, 2012).

Vieira e Zucchi (2007) argumentam que tais ações desorganizam o sistema de saúde à medida que as diretrizes do SUS são desconsideradas. Esse fato poderia ser evitado caso

fossem observados, por exemplo, a organização do atendimento em oncologia e a adequação às listas de medicamentos essenciais. A judicialização do acesso a medicamentos, portanto, compromete a PNM, principalmente no que se refere à equidade no acesso e à utilização racional de medicamentos.

2.7.2 Demandas judiciais de medicamentos

O comércio internacional de medicamentos tem apresentado crescimento vertiginoso nas últimas décadas, ao contrário do que se observa com o acesso da população aos mesmos (VIEIRA & ZUCCHI, 2007). Por essa razão, os gestores de saúde têm sido confrontados pelas ações judiciais solicitando produtos, tratamentos e/ou procedimentos de saúde. Numerosas vezes, tais solicitações não são disponibilizadas pelo SUS, o que ocasiona individualização da demanda em oposição ao planejamento da alocação de recursos destinados à saúde em sua dimensão coletiva, com consequente desorganização do serviço (CHIEFFI & BARATA, 2010).

A prescrição de novos medicamentos com a finalidade de se testar tecnologias alternativas ainda não disponíveis no mercado nacional gera demandas que tendem a resultar em ações judiciais. Associado a esse fato, associações de portadores de condições patológicas ou organizações não governamentais tensionam o sistema público de saúde para a aquisição dessas novas opções de tratamento, independentemente do custo, da eficácia e de toda uma logística que isso possa acarretar (MESSEDER et al, 2005, CHIEFFI & BARATA, 2010).

Messeder, Osorio-de-Castro & Luiza (2005) realizaram um estudo que revelou um aumento considerável do número de ações impetradas contra a gestão do Estado do RJ, a partir do ano 2000, solicitando medicamentos para todos os tipos de indicações terapêuticas, inclusive de atenção básica. A grande maioria das solicitações era proveniente de unidades vinculadas ao SUS. Destas, os hospitais universitários foram os principais responsáveis por essa demanda, visto estarem habituados a avaliar novas tecnologias através de prescrições de medicamentos ou tratamentos inovadores. Visto que tais inovações não costumam estar padronizadas pelo sistema de saúde, nem mesmo pelos próprios hospitais universitários, gera-se uma demanda não atendida permanente, fazendo com que seus usuários recorram aos mandados judiciais devido à lacuna no acesso ao tratamento proposto.

Como efeito, a vantagem financeira ao paciente implica retirada a longo prazo de recursos para a compra de medicamentos usados na atenção primária e de média

complexidade, forçando a incorporação de novas tecnologias muitas vezes de eficácia incerta, o que vai de encontro à lógica da utilização racional do recurso financeiro público (VIEIRA & ZUCCHI, 2007).

Estudos apontam a imposição de ações judiciais para a aquisição de medicamentos, mesmo sem que estejam registrados na ANVISA, e consequentemente com perfil de benefício/risco questionável (SARTÓRIO, 2005; MARQUES & DALLARI, 2007; PEREIRA *et al*, 2007; CHIEFFI & BARATA, 2009; FIGUEIREDO, 2010; TEODORO & CAETANO, 2016). Muitos desses apresentam substitutos comprovadamente eficazes, seguros e custo-efetivos elencados em listas de financiamento público, não sendo, portanto, imprescindível sua aquisição, sobretudo quando não registrados na ANVISA (PEREIRA *et al*, 2010).

A jurisprudência estabelecida no Brasil entende a saúde como direito fundamental do cidadão. Esse entendimento pode interferir de modo determinante nas políticas de saúde brasileiras, atuando como mecanismo de pressão tanto para a concessão do registro de medicamentos no país, quanto para sua posterior incorporação pelo sistema de saúde público (CHIEFFI & BARATA, 2010; MACHADO *et al*, 2011).

No Brasil, há uma crescente discussão no que diz respeito à intervenção dos poderes judiciário e legislativo sobre as decisões do poder executivo, representado pela agência regulatória. A fim de cumprir seu papel técnico ao exigir comprovações robustas que resguardecam a saúde da coletividade, a ANVISA negou em 2012 a concessão de registro para o medicamento lenalidomida, usada no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas. Sua alegação, na época, era a de que não havia consistência nos dados referentes aos riscos relacionados ao medicamento e que a utilização de placebo, e não o medicamento de referência (talidomida), como comparador do estudo apresentado pela indústria era incorreto. Desde então, diversas audiências públicas têm sido realizadas para o debate do tema, ao mesmo tempo em que aumenta o número de ações judiciais requisitando o medicamento (BRASIL, 2015c).

Recentemente, o poder legislativo derrubou a proibição que a ANVISA (RDC nº 52/11) havia feito para a comercialização de anorexígenos no Brasil através da aprovação do projeto de decreto legislativo (PDC nº 1.123/13) que permite seu uso e produção no país. Esse projeto foi aprovado pelo Senado Federal e transformado no Decreto Legislativo nº

273/2014¹⁶. Apesar da falta de evidências sobre eficácia e inúmeros efeitos adversos importantes comprovados¹⁷, somados ao cancelamento do uso em países europeus e nos EUA há anos, os legisladores brasileiros ainda insistem em fictícios benefícios da anfepramona, mazindol, femproporex e sibutramina, sem respaldos científicos e com claros interesses mercadológicos.

Outro debate que ocorre no país é sobre a liberação do uso do canabidiol mediante prescrição médica. Apesar de segmentos da sociedade se posicionarem a favor de sua comercialização no país, ainda não há evidências científicas que comprovem eficácia nas diversas indicações, além de a segurança ainda ser desconhecida. Como era de se esperar, até o momento inúmeros processos já tramitam na justiça solicitando a aquisição da substância. A fim de evitar tais processos, a ANVISA tem criado dispositivos que permitem a importação sem parecer da Agência. O caso previsto é para aquisição de medicamentos para uso individual e que não estejam sob controle sanitário, mediante prescrição e laudo médico. A RDC nº 08 de 2014 estabelece uma lista de medicamentos que poderão ser importados, em caráter excepcional, exclusivamente para uso de determinadas entidades hospitalares e/ou entidades civis ligadas à saúde, sendo proscrito seu comércio. A inclusão de medicamentos nessa lista está condicionada a algumas exigências, conforme estabelecido na norma em questão (BRASIL, 2014a). Em dezembro de 2014, o Conselho Federal de Medicina editou a Resolução nº 2.113 (CFM, 2014), que autoriza a prescrição do canabidiol por neurologistas, neurocirurgiões e psiquiatras para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais, mesmo a substância, à época, ainda sendo proscrita pela ANVISA.

Tal Resolução reconhece a reduzida quantidade de estudos com essa população para a indicação pleiteada e, que isso, justificaria a criação de protocolo que padroniza os critérios mínimos para seu uso compassivo. O uso compassivo, nesse caso, seria a ‘continuação’ de estudos sobre um medicamento novo, não registrado pela ANVISA, destinada a pacientes sem alternativa terapêutica satisfatória autorizada pela Agência. Esse conceito vai de encontro ao estabelecido pela Lei nº 6.360/76, que prevê o uso compassivo em qualquer fase da pesquisa clínica e que o acesso ao medicamento experimental deve ser assegurado pelo patrocinador da pesquisa ou pelo pesquisador ou instituição, em se comprovando superioridade do tratamento

¹⁶ Disponível em <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=586952>. Acesso em 15.11.14.

¹⁷ Disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/Nota_Tecnica_Anorexigenos.pdf. Acesso em 15.11.14.

se comparado ao tratamento tradicional (BRASIL, 1976). Assim, as pressões relacionadas ao uso do canabidiol no Brasil fizeram com que a ANVISA reavaliasse sua posição e permitisse o uso da substância, reclassificando-a como sujeita a controle especial, enquadrada na lista C1 da Portaria nº 344/98 (BRASIL, 1998c), conforme decidido na 1ª Reunião Pública da Diretoria Colegiada da ANVISA, realizada em 14 de janeiro de 2015¹⁸.

As compras realizadas por entes governamentais sob demanda judicial, incluindo importação pelo Estado, como tem ocorrido com o canabidiol, por exemplo, podem representar estímulo à prática de preços estabelecidos pela própria indústria, visto a inexistência de concorrentes e ao não enquadramento às regras de fixação de preço determinado pela ANVISA (CHIEFFI & BARATA, 2010; PESSOA, 2012). Além disso, as aquisições de medicamentos sem registro na ANVISA seguem na contramão do que é disposto no artigo 19-T da Lei nº 12.401 de 2011 (BRASIL, 2011):

“são vedados, em todas as esferas de gestão do SUS: I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa”.

Com a finalidade de coibir o deferimento de ações judiciais nas quais o Estado é intimado a fornecer medicamentos sem registro sanitário, o Conselho Nacional de Justiça (CNJ) aconselhou os Tribunais de Justiça dos Estados e aos Tribunais Regionais Federais, através da Recomendação nº 31, de 30 de março de 2010, que evitem autorizar o fornecimento de medicamentos ainda não registrados pela ANVISA, bem como aqueles ainda em fase experimental, ressalvados os casos previstos em lei (BRASIL, 2010d; PESSOA, 2012).

Em síntese, o fornecimento de medicamentos não registrados na ANVISA por demanda judicial infringe as Leis nº 6.360/1976 e 12.401/2011, além de apresentar diversos outros agravantes: torna o controle sanitário estatal vulnerável, por impedir que sejam realizadas avaliações de eficácia, segurança e qualidade antes do consumo desses produtos pela população, o que a expõe a riscos desnecessários; obstrui o exercício do poder de polícia pelo Estado em situações de infrações sanitárias; impede o controle de preço pelos órgãos

¹⁸ Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2015/canabidiol+e+reclassificado+como+substancia+controlada>. Acessado em 30 mar 2015.

públicos responsáveis, visto a urgência no cumprimento da decisão judicial (PESSOA, 2012); dá ensejo a diversas pressões para a concessão do registro sanitário, muitas vezes, visando à posterior incorporação em listas de financiamento do SUS (FIGUEIREDO et al, 2014).

Assim, a aquisição de medicamentos via judicial, sobretudo os não registrados, deve ser amplamente debatida pela sociedade, a qual deve entender as nuances que envolvem tal prática e se conscientizar da necessidade de que seja garantido o direito ao acesso a produtos de qualidade, que não onerem o sistema de saúde como um todo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as compras de medicamentos sem registro ativo efetuadas por órgãos federais brasileiros no período de 2004 a 2013.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar e caracterizar as compras de medicamentos sem registro sanitário ativo na ANVISA, executadas pelos órgãos federais brasileiros entre 2004 e 2013.

- b) Estudar casos selecionados de medicamentos comprados por órgãos federais brasileiros com registro sanitário indeferido pela ANVISA ou cancelado por questões de eficácia e segurança, avaliando evidências relativas à sua segurança e eficácia.

- c) Avaliar aspectos regulatórios relacionados aos casos selecionados, quanto à aprovação na FDA, EMA e ANVISA.

4 MÉTODOS

4.1 OBJETO

O objeto desta tese foram as compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo no Brasil.

4.2 PROPOSTA DE INVESTIGAÇÃO

O cumprimento do Objetivo Geral e dos Específicos pretendeu trazer respostas às seguintes perguntas norteadoras:

- Dentre as compras federais registradas no banco SIASG, existem compras de medicamentos sem registro ativo na ANVISA?
- Quais são os órgãos federais que compram medicamentos sem registro?
- Que medicamentos sem registro são comprados?
- Quanto é comprado e o que representa em gastos?
- Quais as justificativas para essas compras?
- É possível traçar alguma tendência relacionada às compras dos medicamentos sem registro?
- O que dizem as agências reguladoras internacionais sobre as evidências de segurança e eficácia dos medicamentos adquiridos pelos órgãos federais que tiveram seu registro cancelado por questões de segurança/eficácia ou indeferidos pela ANVISA?

4.3 DESENHO E PERÍODO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de utilização de medicamentos, longitudinal, retrospectivo, e baseou-se em uma análise exploratória do perfil de compras e de gastos com medicamentos sem registro ativo na ANVISA, adquiridos por órgãos federais no período de 2004 a 2013.

4.4 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS

As seguintes definições são uma síntese do que foi apresentado na seção Referencial Teórico dessa tese ou relacionadas às variáveis do banco de dados, objetivando facilitar a análise e discussão dos resultados.

- Registro sanitário de medicamentos: “instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo” (BRASIL, 1977; 2001b).
- Medicamento sem registro ativo na ANVISA: aquele que não apresentava registro sanitário válido, vigente, no momento da compra federal. Considerou-se nesse estudo os medicamentos com registros cancelados, expirados ou inexistentes no momento de sua aquisição.
- Registro cancelado: “medida de ação sanitária cautelar por parte da agência regulatória quando há comprovação de falsidade nas informações prestadas pelo fabricante do medicamento à agência, ou de problemas de segurança, eficácia ou qualidade do medicamento, representando de fato risco à saúde do consumidor¹⁹”. O fabricante também pode solicitar o cancelamento do registro de um medicamento quando detectar riscos à saúde ou caso não queira mais produzi-lo.
- Registro expirado ou caducado: “registro cuja revalidação não tenha sido requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade ou posteriormente” (BRASIL, 1976).
- Registro inexistente (ou não encontrado): nesse estudo, registro inexistente foi considerado quando houve indeferimento da solicitação de registro do fabricante pela Agência Reguladora, quando o registro não foi solicitado por nenhum fabricante ou quando sua solicitação ainda estava em análise pela agência regulatória no momento da compra federal.
- Medicamento de uso humano: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, destinado exclusivamente ao uso humano” (BRASIL, 1973).
- Medicamento novo: “medicamento sintético ou semissintético, com ou sem

¹⁹ Adaptado de Manual para registro de equipamentos médicos na Anvisa / Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. – Brasília: ABDI, 2010, p.92.

patente, registrado no país pela primeira vez” (REDIGUIERI et al, 2013, p. 41).

- Medicamento de notificação simplificada ou isento de registro: aquele que apresenta baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar agravo à saúde se utilizada conforme recomendação de uso e de qualidade (BRASIL, 2006a).
- Medicamento dinamizado: “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 nº 26/2007 e engloba os seguintes tipos de medicamentos: medicamentos homeopáticos, medicamentos antroposóficos, medicamentos anti-homotóxicos (BRASIL, 2007c).
- Denominação Comum Brasileira (DCB): “denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária” (BRASIL, 1999b).
- Gasto: valor monetário despendido na aquisição de um determinado produto, no caso, medicamento. Neste estudo, o gasto foi expresso em moeda brasileira corrente (real), devidamente deflacionado para permitir comparações ao longo do tempo, quando necessário.
- Demandas judiciais de medicamentos: ocorrem quando medicamentos são pleiteados junto ao Poder Judiciário, o que pode ser explicado pelo atraso na incorporação desses medicamentos ao SUS ou mesmo por pressão para sua incorporação.

4.5 FONTES DE DADOS

4.5.1 Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)

As informações de compras foram provenientes do banco de dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG (BRASIL, 2002), considerado de acesso público de acordo com a Lei no 12.527/11 – Lei de Acesso à Informação (BRASIL, 2011e), cuja notificação é compulsória para compras federais.

O SIASG foi instituído pelo Decreto nº 1.094, de 23 de março de 1994 (BRASIL,

1994), com o objetivo de informatizar as rotinas do Sistema de Serviços Gerais – SISG, integrando os órgãos da Administração Pública Federal direta, autárquica e fundacional. Os dados disponíveis no SIASG retroagem a 1994. Em 2001, a base de dados passou a abranger efetivamente todas as compras e contratações da administração federal.

Em 1998, o SIASG foi conectado à plataforma web através da criação do *site* Comprasnet (www.comprasnet.gov.br), portal gerenciado pelo Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão – MPOG. O módulo Sistema de Divulgação Eletrônica de Compras – SIDEC é responsável por encaminhar automaticamente os documentos a serem publicados, de forma simultânea, na Internet e na imprensa oficial.

O portal Comprasnet inclui a divulgação e a realização das licitações previstas na Lei nº 8.666/1993 (BRASIL, 1993) (convites, tomadas de preço e concorrência), os pregões e as cotações eletrônicas, a emissão de notas de empenho, o registro dos contratos administrativos, a catalogação de materiais e serviços e o cadastro de fornecedores. Essas informações também estão disponíveis para consultas do público em geral²⁰ (BRASIL, 2002).

4.5.2 Imprensa Nacional

A Imprensa Nacional é um órgão governamental vinculado à Presidência da República do Brasil responsável pela veiculação de todos os assuntos referentes ao âmbito federal. A publicação de tais assuntos se dá através do Diário Oficial da União (DOU), podendo ser acessado pela internet²¹ ou adquirido na forma impressa. Sua digitalização se deu a partir de 1994. O DOU é subdividido em três seções responsáveis por publicações distintas (1) leis, decretos, resoluções, instruções normativas, portarias e outros atos normativos; (2) atos de interesse dos servidores da Administração Pública Federal; (3) contratos, editais e avisos.

Desde 2005, passou a conter uma seção intitulada “Suplementos ANVISA”, onde podem ser encontrados todos os atos oficiais realizados pela Agência, incluindo a publicação de assuntos referentes ao registro de medicamentos.

²⁰ Disponível em <http://www.governoeletronico.gov.br/acoes-e-projetos/compras-eletronicas/sistema-integrado-de-administracao-de-servicos-gerais-2013-siasg>. Acessado em 12 out 2014.

²¹ Disponível em <http://www.in.gov.br>. Acessado em 12 out 2014.

4.5.3 Documentos das Agências Reguladoras

Documentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) brasileira, da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e da *European Medicines Agency* (EMA), foram utilizados como fontes de informação para o presente estudo.

As resoluções e diversas outras normativas da ANVISA, fonte de informações sobre o registro sanitário no Brasil, podem ser acessadas em sua página eletrônica²². A seleção das demais instituições se baseou no fato de ambas serem consideradas modelos internacionais no campo regulatório. Os documentos relativos ao registro de medicamentos nos EUA e EMA foram pesquisados no sítio eletrônico correspondente^{23,24}.

4.5.4 Base de Dados da WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

Esta base de dados fornece a *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) *Classification*, que individualiza todos os princípios ativos/medicamentos e ainda fornece suas respectivas doses diárias definidas (DDD). As informações podem ser encontradas na página da web do Centro Colaborador²⁵.

4.5.5 Outras Fontes

Também foram utilizadas nesse estudo outras fontes de informação, como matérias de jornais, livros, além de informações oriundas do *site* da Organização Mundial da Saúde, da Organização Panamericana da Saúde e da base de dados *Thomsom Micromedex – Drugdex System*[®]. As normas foram pesquisadas no *site* do Saúde Legis, sistema de legislação da saúde do MS.

4.6 CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO DAS COMPRAS RELACIONADOS AO STATUS DO REGISTRO

4.6.1 Inclusão

²² Disponível em <http://portal.ANVISA.gov.br/wps/portal/ANVISA/home>. Acessado em 12 out 2014.

²³ Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>. Acessado em 12 out 2014.

²⁴ Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Acessado em 12 out 2014.

²⁵ Disponível em http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acessado em 12 out 2014.

Foram incluídas compras de todos os medicamentos de uso humano, com especificação completa (DCB, dose/concentração, forma farmacêutica) no banco SIASG, entre os anos de 2004 e 2013.

Os medicamentos deveriam estar identificados pela DCB (BRASIL, 2012), no caso de apresentarem em sua composição fármaco isolado, ou pela terminologia da RENAME (BRASIL, 2000b; 2002c; 2006; 2008c; 2010b; 2012b; 2013c; 2014), para os medicamentos que contivessem em sua formulação mais de um princípio ativo, visto que associações entre fármacos não são previstas pela DCB.

4.5.2 Exclusão

Foram excluídos todos os:

- 1) Medicamentos manipulados — somente os medicamentos industrializados possuem registro na ANVISA.
- 2) Medicamentos isentos de registro (notificação simplificada) — foram excluídas todas as compras de medicamentos constantes na RDC ANVISA nº 199/2006 (BRASIL, 2006a) e em sua atualização — a Instrução Normativa nº 03/2009 (BRASIL, 2009b) (medicamentos de notificação simplificada) — pelo fato de serem isentos de registro.
- 3) Radiofármacos - também não foram incluídos na análise porque a base de dados utilizada não contém informações acerca do seu registro sanitário. Esse fato é devido à tardia regulamentação do setor de radiofármacos no país e ao prazo recentemente expirado para a adequação das empresas interessadas à produção desse tipo de medicamento (BRASIL, 2009c).
- 4) Medicamentos dinamizados — a análise de medicamentos dinamizados é complexa. Há alguns que possuem registro, outros não, apenas notificação (BRASIL, 2007c). Assim, não existe um padrão aplicável a esta categoria, razão pela qual optou-se por excluí-los.

4.7 BANCO DE DADOS

Foi produzido um banco de compras federais de medicamentos cujo *status* referente ao registro sanitário na data da compra foi investigado, aplicando-se os critérios anteriormente definidos.

4.8 ETAPAS DO ESTUDO E ANÁLISE

4.8.1 Preparo do banco de dados e mapeamento das compras federais de medicamentos sem registro ativo

A fim de se alcançar o primeiro objetivo específico, foram realizados os seguintes procedimentos:

- Compilação e exploração do banco SIASG, ano a ano, com aplicação de critérios de inclusão e exclusão, e organização dos dados referentes às compras de medicamentos no período de 2004 a 2013;
- Levantamento da situação de registro de cada um dos medicamentos adquiridos, ano a ano, no DOU, para verificar a vigência do registro no momento da compra. Para tanto, utilizou-se um programa que compila de todo DOU informações relacionadas a medicamentos, sendo a busca realizada partindo-se da DCB. A busca foi realizada até setembro de 2014, realizada de forma presencial na sede da ANVISA, no Rio de Janeiro;
- Para a investigação do registro sanitário, foram listados os princípios ativos de todas as compras realizadas no período estudado e, a seguir, os medicamentos (princípio ativo, apresentação, dose) na apresentação comprada no período acima descrito. Como a situação de registro pode se alterar ao longo do tempo, o *status* do registro de cada medicamento comprado foi avaliado levando-se em conta a data de cada compra, de sorte a identificar quais foram adquiridos sem registro ativo na ANVISA (mesmo que esse pudesse, em um momento posterior, ter obtido o registro na Agência Reguladora);
- Uma vez identificadas as compras de medicamentos sem registro, foi feita uma classificação dos tipos de situação quanto à ausência de registro ativo. Seis categorias foram estabelecidas: 1. Registro obtido após a compra do medicamento (definidos como os medicamentos comprados pelo Governo Federal e que, após a compra, tiveram seus registros concedidos pela ANVISA); 2. Registro cancelado por questões de segurança e/ou eficácia²⁶ (medicamentos que tiveram seus registros sanitários

²⁶ De acordo com informações divulgadas pela ANVISA e/ou pelos próprios fabricantes.

cancelados devido a riscos comprovados com sua utilização); 3. Registro expirado (medicamentos com registros sanitários com mais de cinco anos, sem que tivessem sido renovados no prazo estabelecido); 4. Dose não registrada no país; 5. Registro não encontrado (medicamentos que não apresentaram registro na ANVISA, e que não se enquadram nas demais categorias); 6. Solicitação ou renovação do registro indeferida pela ANVISA (devido a questões administrativas ou por lacuna na apresentação de dados sobre segurança e eficácia do medicamento). Todos os medicamentos sem registro sanitário ativo foram categorizados segundo a ATC, conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO, 2014);

- Organização de banco de dados, congregando os medicamentos sem registro ativo no momento da compra no período. Os dados foram tabulados em planilhas do software *Microsoft Excel 2010*[®] (Microsoft Corp);
- O mapeamento do perfil de aquisições e gasto levou em consideração as seguintes variáveis: princípio ativo, formas farmacêuticas e doses, data da compra, classificação ATC, DDD, quantidade comprada, justificativa de compra, preço unitário e órgão comprador;
- Os valores anuais gastos com a compra de medicamentos sem registro sanitário ativo foram deflacionados para dezembro 2013, empregando-se a variação anual do Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), calculado pelo IBGE e disponível no *site* do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)²⁷. Esse procedimento foi realizado a fim de que os gastos ao longo dos anos pudessem ser comparáveis, tendo-se em vista a amplitude do período analisado e a importância da atualização monetária dos valores para avaliação de tendências. A Lei nº 10.742/2003 (BRASIL, 2003) estabelece as normas de regulação do setor farmacêutico e define este índice para fins de ajuste nos preços dos medicamentos no país;
- Análise exploratória das informações sobre medicamentos, quantidades e valores no período compreendido entre 2004 e 2013;
- Foram realizados cálculos de frequências simples e traçadas tendências lineares para as seguintes variáveis: número de compras realizadas no período estudado, número de medicamentos sem registro ativo e número de princípios ativos, utilizando-se o

²⁷ Disponível no endereço eletrônico: <http://www.ipeadata.gov.br/IBGE>. Acessado em 14 out 2014.

aplicativo *Microsoft Excel*[®]. As tendências dos gastos foram traçadas usando o método de médias móveis aritméticas, devido à variação intensa e pequena magnitude. Esse método é um indicador estatístico que auxilia a minimizar flutuações e mostrar tendências a longo prazo (HAERMSEN, CHANG & HATTRUP, 2016).

4.8.2 Avaliação das evidências relativas à segurança e eficácia de casos selecionados de medicamentos comprados por órgãos federais brasileiros com registro sanitário indeferido ou cancelado pela anvisa por questões de segurança

A partir da metodologia utilizada no objetivo anterior, foram identificados os medicamentos comprados pelo governo federal que apresentavam, no momento da compra, registro cancelado por questões de segurança e medicamentos cujas solicitações de registro foram indeferidas, ambos pela ANVISA.

Foi realizada uma seleção arbitrária para a escolha dos casos a serem estudados, dentro do escopo dos medicamentos apontados nas categorias de interesses, obedecendo aos seguintes critérios: (a) foram selecionados uma nova entidade molecular e um medicamento biológico, a fim de se averiguar as particularidades dos registros sanitários concedidos pelas Agências estudadas; (b) medicamento submetido a processo de aceleração de registro pela FDA e/ou pela EMA, objetivando a comparação de distintos processos de concessão de registro sanitário. A partir desses casos, foi realizada uma amostra de conveniência, que contemplou a lenalidomida, cuja solicitação de registro foi indeferida pela ANVISA, e a drotrecogina alfa, medicamento que teve o registro sanitário voluntariamente cancelado pelo fabricante.

A lenalidomida foi escolhida por ser uma nova entidade molecular, ter sido aprovada mediante revisão prioritária pela FDA, ter um histórico de tentativas de ingresso no país, e significar elevado risco sanitário, visto os recentes casos de utilização incorreta no país, com graves consequências (PAUMGARTTEN, 2014). A drotrecogina alfa foi selecionada por ser um medicamento biológico, aprovado pela EMA sob circunstâncias excepcionais, tendo sido retirado do mercado mundial devido à falha na eficácia e por questões de segurança.

Com vistas ao cumprimento do segundo objetivo, recorreu-se a:

- Revisão documental realizada a partir de buscas pela DCI dos medicamentos selecionados nos sítios eletrônicos oficiais das agências reguladoras internacionais,

comparando-se as resoluções adotadas pelas agências analisadas;

- Os termos ou palavras-chave foram definidos pelos descritores de indexação em Ciências da Saúde da Biblioteca Virtual de Saúde - BVS (DeCS) e PubMed (MeSH);
- Revisão sobre os casos selecionados utilizando-se as bases de referências bibliográficas MEDLINE e LILACS. Dados da coleção de fontes de informação sobre medicina baseada em evidências, da Biblioteca Cochrane, contidas no sítio eletrônico da BVS, também foram utilizadas. A averiguação da existência de evidências de eficácia e segurança dos medicamentos selecionados foi realizada através de revisões sistemáticas disponíveis na Colaboração Cochrane e nas monografias elencadas na base de dados *Micromedex*²⁸;
- Os níveis de evidência, força de recomendação na indicação sugerida e a eficácia dos medicamentos acima descritos foi realizada através de estudo exploratório, que relacionou seus perfis às evidências científicas existentes na base de dados da *Micromedex*. As indicações terapêuticas de cada compra foram definidas conforme a classificação ATC, a recomendação contida na base de dados *Micromedex – Drugdex System*. *Micromedex* é uma base de dados americana, marca registrada da empresa *Truven Health Analytics*, que avalia tais evidências a partir dos usos aprovados pela FDA (MICROMEDEX, 2010);
- Pelo fato de um mesmo medicamento poder apresentar mais de um código ATC conforme seu uso, foram consideradas informações sobre a aquisição do próprio banco de dados de compras, como a apresentação farmacêutica.

A hierarquização das evidências foi realizada conforme elencado no Quadro 4.

²⁸ Disponível em Thomson Reuters Healthcare Community. *DrugDex system*. <http://www.micromedex.com/products/drugdex/>, acessado em 15 mar 2015.

Quadro 4 - Classificação de Nível de Evidência Científica do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte
B	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (<i>outcomes research</i>) Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle
	3B	Estudo Caso-Controle
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

Fonte: Micromedex - Drugdex System, 2009 *apud* Figueiredo, 2010, p. 48.

A força da evidência mostra a importância de sua aplicabilidade clínica, isto é, se apresenta benefícios que superem os riscos, e está categorizada no Quadro 5.

Quadro 5 -. Força da evidência

Categoria A	Evidência baseada em meta-análises de estudos clínicos randomizados controlados homogêneos com desfechos e graus de resultados entre os estudos individuais. Estudos múltiplos com ensaios clínicos bem realizados com controle e randomizados envolvendo grande número de pacientes.
Categoria B	Evidência é baseada em informações obtidas de: meta-análises de ensaios controlados randomizados com conclusões conflitantes no que se refere ao desfecho e graus de resultados entre os estudos individuais. Ensaios controlados randomizados que envolveram pequeno número de pacientes ou tinham falhas metodológicas significantes (por exemplo, viés, imprecisão de análise, etc.). Estudos não-randomizados (por exemplo, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos observacionais).
Categoria C	Evidência é baseada em dados obtidos de: opinião de especialista ou consenso, relato de caso ou série de casos.
Não tem evidência	

Fonte: Micromedex - Drugdex System, 2009 *apud* Figueiredo, 2010, p. 59.

A qualidade da evidência, por sua vez, está relacionada à dimensão de sua confiabilidade e

correta estimativa de efeito, como descrito no Quadro 6.

Quadro 6 - Força de recomendação

Classe I	Recomendado	Determinado teste ou tratamento demonstrou ser útil e deveria ser empregado.
Classe IIa	Recomendado na maioria dos casos	Determinado teste ou tratamento é, geralmente, considerado ser útil e indicado na maioria dos casos.
Classe IIb	Recomendado em alguns casos	Determinado teste ou tratamento pode ser útil, e é indicado em alguns, mas não na maioria dos casos.
Classe III	Não recomendado	Determinado teste ou tratamento não é útil, e deve ser evitado.
Classe indeterminada	Evidência inconclusiva	-

Fonte: *Micromedex - Drugdex System*, 2009 *apud* Figueiredo, 2010, p. 59.

4.9 QUESTÕES ÉTICAS

O presente estudo não envolveu seres humanos e utilizou informações públicas disponibilizadas pelo SIASG, pelo Diário Oficial da União e por agências reguladoras internacionais. A tese faz parte do Projeto Consumo e Gasto Federal de Medicamentos no Brasil, coordenado pela orientadora principal desse estudo, e ambos foram integralmente baseados em dados de acesso público.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PERFIL DAS COMPRAS FEDERAIS DE MEDICAMENTOS SEM REGISTRO SANITÁRIO ATIVO

De um total de 486.480 compras realizadas por diversos órgãos federais no período de 2004 a 2013, 465.203 compras de medicamentos de uso humano tinham especificação completa. Destas, 2.040 compras envolviam medicamentos manipulados, 15.026 compras medicamentos de notificação simplificada, 834 compras de radiofármacos e 183 compras de medicamentos dinamizados.

O equivalente a 21.277 (4,4%) compras federais provenientes do banco de dados do SIASG não foi analisado devido à falta de completa especificação sobre os medicamentos comprados (DCB, dose/concentração, forma farmacêutica), ou por esses não serem de uso humano. Por ano, esta proporção evoluiu da seguinte forma (Figura 3):

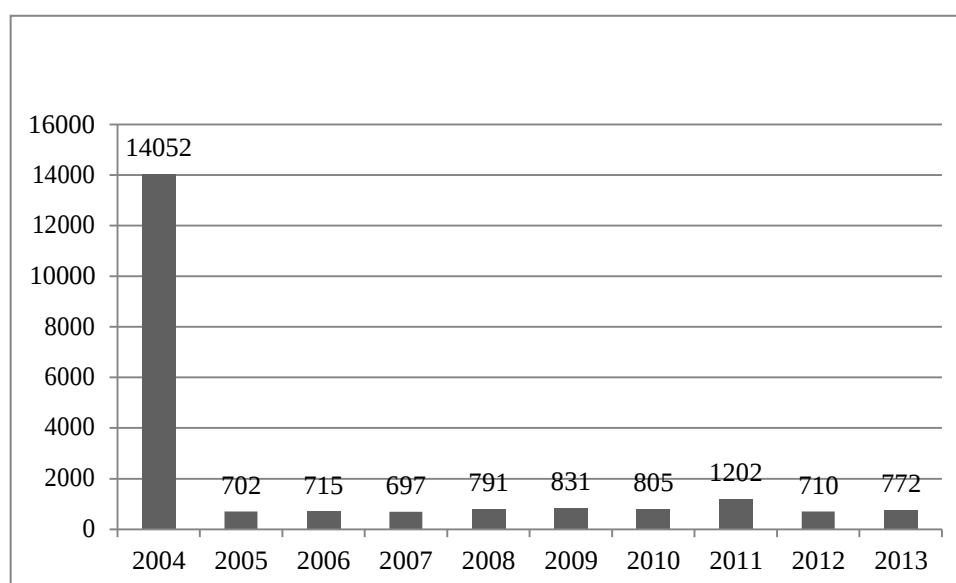


Figura 3 - Distribuição anual das compras sem especificação completa ou de medicamentos não destinados a uso humano (n=21.277). Brasil, 2004-2013.

No ano de 2004, início do registro de compras do banco analisado, pode-se perceber grande quantidade de compras com lacunas na especificação ou não destinados a uso humano. A partir de 2005, essa quantidade caiu expressivamente, de modo a sofrer variações menores ao longo dos demais anos, até 2013.

O *status* do registro sanitário de 447.120 compras de medicamentos foi avaliado.

Foram identificadas 614 compras de medicamentos sem registro ativo no momento de sua aquisição.

5.1.1 Características gerais das compras de medicamentos sem registro sanitário ativo

Entre as 614 compras sem registro ativo, 48 diferentes princípios ativos (ou, de acordo com legislação recente, Insumos Farmacêuticos Ativos - IFA) e 64 formas farmacêuticas (FF) puderam ser observados. Também foram detectadas variações no número de compras anuais, com picos nos anos de 2008 e 2013, mas com clara tendência de aumento ao longo dos anos (Figura 4). As características dessas compras, no entanto, se diferem entre si.

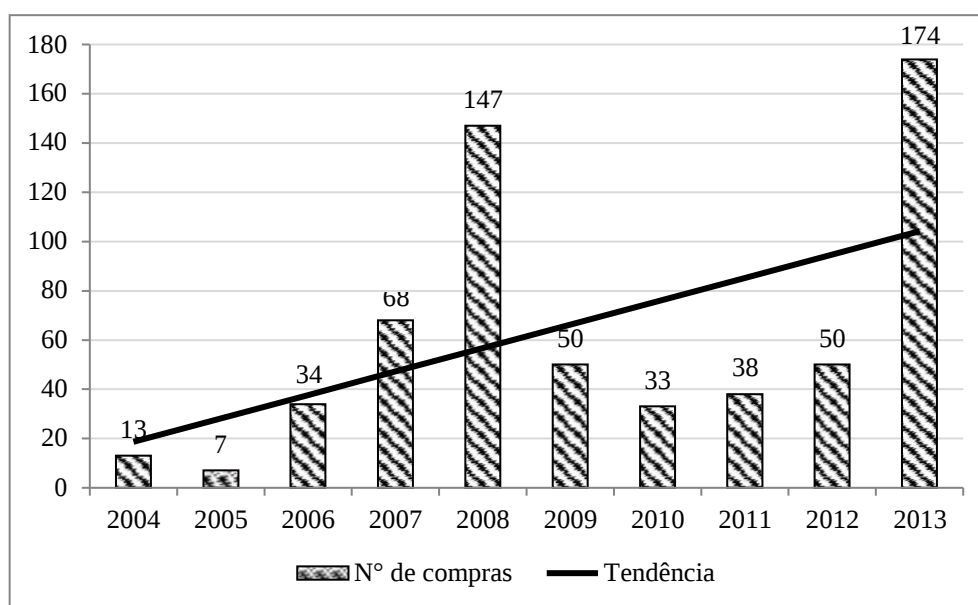


Figura 4 - Distribuição anual e tendência do número de compras de medicamentos sem registro sanitário ativo comprados pelo Governo Federal (n=614). Brasil, 2004-2013.

Em 2008, foram realizadas 147 compras de medicamentos sem registro sanitário ativo (23,9% do total de aquisições no período estudado), entre os quais 88 aquisições foram de galsulfase 1 mg/mL, adquiridas de forma centralizada pelo Ministério da Saúde. As compras realizadas em 2013, por sua vez, totalizaram 174 (174/614; 28,3%). Foram constatadas, nesse ano, 69 compras centralizadas pelo Ministério do medicamento sem registro ativo eculizumabe 10 mg/mL.

Ambas as compras foram realizadas mediante dispensa de licitação e em atendimento

a demandas judiciais. Em que pese as possibilidades do MS em conseguir redução de preços com compras de escala, o que possivelmente explica a realização de compras centralizadas pelo órgão, destacando-se a utilização de mecanismos de compra de órgão federal para adquirir, mais de uma vez, medicamentos sem registro ativo no país.

Apesar de o número de compras de medicamento sem registro ser relativamente pequeno, o aumento de mais de três vezes em relação ao ano anterior verificado em 2013 faz pressupor que possam ocorrer aumentos ainda maiores a partir de 2013. Esse crescimento seria resultante de um novo marco regulatório, o Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, que institui medidas para simplificar procedimentos burocráticos, visando acelerar a aprovação da comercialização de medicamentos, e introduz múltiplas flexibilidades para o processo de concessão de registro, ou mesmo sua dispensa (BRASIL, 2013a).

O Decreto também permite a provisão de medicamentos sem registro pelo SUS em situações emergenciais — como em casos de grave risco à saúde ou quando não houver alternativas terapêuticas registradas no mercado nacional (BRASIL, 2013a). Cabe mencionar que a referida norma não define o que seja ‘grave risco à saúde’. Ainda, destaca-se que, mediante a data das compras centralizadas acima citadas e a data da legislação flexibilizando as exigências, 124 compras foram feitas sem regulação sanitária que as fundamentasse (88 compras centralizadas realizadas em 2008 e 36 compras realizadas até 14 de agosto de 2013, data de publicação do Decreto nº 8.077).

As situações ditas emergenciais são comprovadas com a apresentação de uma simples prescrição médica, e são conhecidas as relações, muitas vezes impróprias, entre a indústria e os prescritores (CHIEFFI & BARATA, 2010). Esses casos reafirmam a importância do papel regulatório da ANVISA. Eficácia e segurança são centrais na regulação farmacêutica, apesar de parecerem secundárias nas demandas e pressões resultantes da judicialização.

Baseada nessa prerrogativa, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 08, de 28 de fevereiro de 2014, que autoriza excepcionalmente a importação de medicamentos sem registro para uso hospitalar ou sob prescrição médica, sempre vinculada a alguma instituição ligada à saúde (BRASIL, 2014a). Dentre os critérios estabelecidos para a importação de medicamentos não registrados no Brasil, segundo essa RDC, está a apresentação de literatura técnico-científica indexada sobre eficácia e segurança, a ser analisada pela Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA. Há de se verificar, no entanto, a

qualidade, ou mesmo a existência, das evidências de eficácia e segurança apresentadas no momento da importação. Adicionalmente, é o erário público que, na maioria das vezes, deve arcar com os custos decorrentes de solicitações de pacientes para a aquisição desses medicamentos, que em geral são onerosos, devido ao monopólio comercial, ou porque ainda se encontram em fase experimental (SCOPEL & CHAVES, 2015). A legislação brasileira em vigor estabelece a proibição da importação, comercialização ou consumo de medicamentos sem registro no país (BRASIL, 1976), além de vedar seu pagamento por entes públicos (BRASIL, 2011a). E as compras federais desses medicamentos são realizadas mesmo assim, conforme mostrado pelo presente estudo.

A flexibilização das leis visando sobretudo à redução do tempo para concessão de registro sanitário e a aquisição pública de medicamentos não registrados, sob a justificativa de emergencialidade, podem ter duas facetas: uma boa, por diminuir os entraves burocráticos e permitir o acesso a alternativas terapêuticas imprescindíveis em certos casos, e outra perigosa, visto que os procedimentos rápidos de aprovação são caracterizados pelo menor controle e com um custo significativamente mais elevado para o governo e para a sociedade, e podem acarretar perda de credibilidade nas autoridades sanitárias (VIDOTTI & CASTRO, 2008).

5.1.2 Perfil das compras de medicamentos sem registro sanitário ativo e aspectos relacionados à segurança e eficácia

As Figuras 5 e 6 apresentam a distribuição anual e a tendência do número de medicamentos sem registro ativo e de substâncias ativas, respectivamente, comprados ao longo de dez anos.

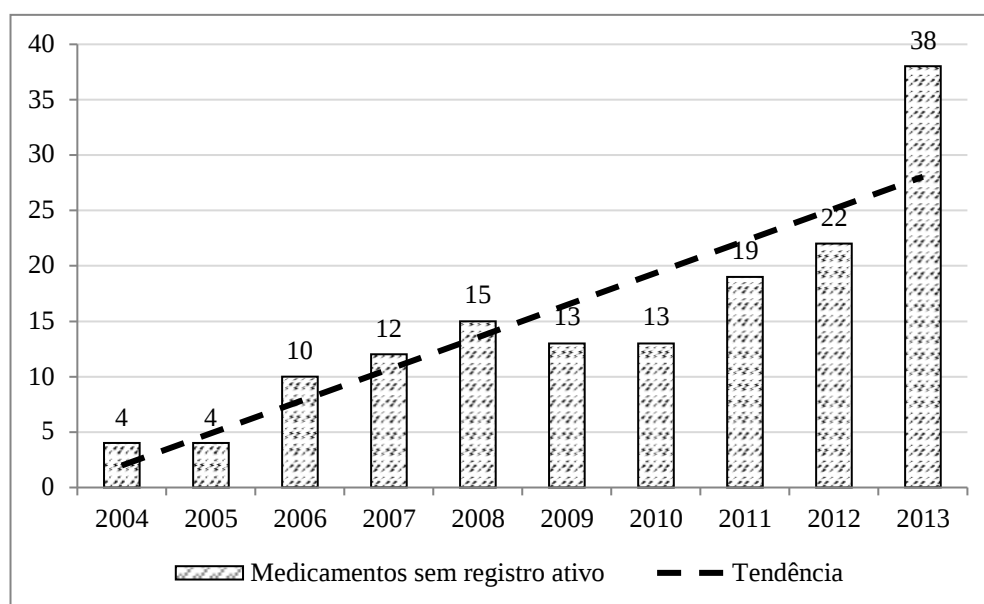


Figura 5 - Distribuição anual e tendência do número de medicamentos sem registro sanitário ativo comprados (n=64). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.

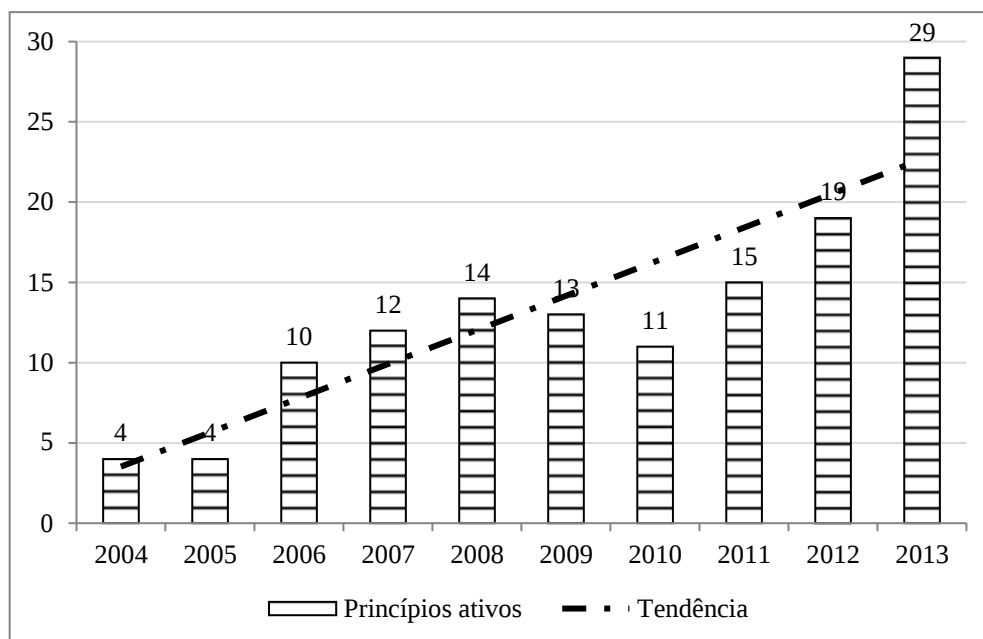


Figura 6 - Distribuição anual e tendência do número de princípios ativos presentes nos medicamentos sem registro sanitário ativo comprados (n=48). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.

Em 2004, ano inicial do estudo, foram realizadas 13 compras de medicamentos sem registro ativo, distribuídos em somente 4 PA e 4 FF. As compras realizadas em 2013 (174) envolveram 29 IFA e 38 apresentações distintas. As Figuras 5 e 6 também apontam para uma tendência de crescimento na quantidade de medicamentos sem registro e de princípios ativos.

É importante destacar que houve crescimento expressivo no número de compras, IFA e apresentações entre os anos de 2012 e 2013. Em 2012, foram comprados 50 medicamentos sem registro ativo, com 19 IFA e em 22 apresentações. Tal fato pode estar refletindo a entrada expressiva de medicamentos contendo novas substâncias ativas, ou mesmo novas formulações, no mercado farmacêutico brasileiro, mesmo que sem registro ativo na ANVISA. Esses medicamentos, portanto, podem ser candidatos ao registro sanitário no Brasil.

Gava e colaboradores (2010) analisaram o registro de 49 medicamentos novos pela ANVISA, comercializados entre os anos de 2000 e 2003. Nesse trabalho, foi constatado que 42,9% desses medicamentos eram produzidos por empresas norte-americanas, tendo sido 63,3% classificados como nova entidade molecular e 28,6% como nova associação. Entretanto, essas novas entidades moleculares apresentavam pequenas variações químicas entre si, imitando em sua maior parte os campeões de venda com patentes próximas a expirar. Tais moléculas são denominadas de “*me-too*”, o que significa ausência de benefícios claros em termos de perfil de segurança e eficácia em relação aos seus protótipos.

Alguns medicamentos novos podem apresentar um perfil benefício-risco desfavorável, a exemplo do ocorrido com o rofecoxibe e a rosiglitazona (ANGELL, 2004; VIDOTTI, 2007; GAVA et al, 2010). Porém, segundo a Agência, somente a utilização em larga escala possibilita a identificação de eventos adversos raros, assim como um provável potencial terapêutico diferenciado na utilização em subgrupos de indivíduos, ou mesmo o reconhecimento de novas indicações terapêuticas para um determinado medicamento. Assim, a ANVISA entende que não há como qualificar se o medicamento novo pode ser considerado “*me-too*” no momento do registro, não havendo argumentos para que esses não sejam registrados.

A consequência da entrada massiva de novos medicamentos no mercado farmacêutico, registrados ou não, é o crescimento exponencial dos potenciais riscos envolvidos na utilização desses medicamentos. A Revista *Prescrire International* examinou diversos medicamentos comercializados na França no período de seis anos (2010 a 2015) e identificou 74 medicamentos que causam mais danos do que benefícios terapêuticos na indicação autorizada. Dentre esses medicamentos, foi verificado que vários não apresentavam melhor eficácia em relação ao tratamento padrão ou alguma eficácia além do efeito placebo, ou demonstravam efeitos adversos desproporcionais aos benefícios clínicos, e que por isso deveriam ser retirados do mercado (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2016).

Por essa razão, o posicionamento da publicação em questão é de que não é justificável a exposição de indivíduos com condições patológicas pré-existentes ao risco de graves efeitos adversos provocados por medicamentos não devidamente avaliados pelas autoridades responsáveis. A exceção ocorre para casos de pacientes inscritos em estudos clínicos, quando os mesmos deverão estar cientes dos riscos aos quais serão submetidos, sempre com tratamento de suporte (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2016). Esse ponto de vista também é aplicável ao uso de medicamentos sem registro sanitário ativo, os quais não passam por avaliações iniciais ou periódicas de segurança e eficácia.

5.1.3 Categorização das compras de medicamentos sem registro ativo

A Tabela 1 mostra a categorização das compras de medicamentos sem registro ativo.

Tabela 1 - Número de compras (n=614) e categorização dos medicamentos sem registro sanitário ativo (n=64). Compras do Governo Federal. Brasil, 2004-2013.

Categoria	Nº de compras (%)	Medicamentos sem registro ativo
Registro obtido após a compra	313 (51,0)	alfa galsidase 1mg/mL injetável, alfa taliglucerase 200 UI injetável, brentuximabe vedotina 50 mg injetável, cinacalcet 30 mg cápsula, inibidor de esterase C1 500 UI injetável, darunavir 300 mg comprimido, dasatinibe 100 mg comprimido, erlotinibe 100 mg comprimido, erlotinibe 150 mg comprimido, etravirina 100 mg comprimido, fidaxomicina 200 mg comprimido, galsulfase 1 mg/mL injetável, gefitinibe 250 mg comprimido, idursulfase 2 mg/mL injetável, lacosamida 50 mg comprimido, tipranavir 250 mg cápsula, tirofibana 0,25 mg/mL injetável
Registro não encontrado	131 (21,3)	eculizumabe 10 mg/mL injetável, estiripentol 500 mg cápsula, nitisinona 5 mg cápsula, nitisinona 10 mg cápsula, pegaspargase 750 UI/mL injetável, ponatinibe 45 mg comprimido, rufinamida 200 mg comprimido, tafamidis 20 mg cápsula, tetracosactida 0,25 mg injetável, tetracosactida 1 mg/mL injetável, trientina 250 mg comprimido
Solicitação de registro ou renovação indeferida	109 (17,8)	clofarabina 1 mg/mL injetável, foscarnete 24 mg/mL injetável, hemina 25 mg/mL, lenalidomida 5 mg cápsula, lenalidomida 10 mg cápsula, lenalidomida 25 mg cápsula, levetiracetam 250 mg , levetiracetam 500 mg comprimido, levetiracetam 100 mg/mL solução oral, lomitapida 5 mg cápsula, lomitapida 10 mg cápsula, lomitapida 20 mg cápsula, mercaptamina 50 mg cápsula, mercaptamina 150 mg cápsula, mercaptamina 6,5 mg/mL solução oftálmica, regorafenibe 40 mg comprimido, ruxolitinibe 5 mg comprimido
Registro expirado	36 (5,9)	artesanato 50 mg comprimido , cidofovir 75 mg/mL injetável, disopiramide 250 mg drágea, miltefosina 5 mg cápsula, miltefosina 10 mg cápsula, pentamidina 300 mg injetável, pentosano 100 mg cápsula, procarbazina 50 mg cápsula, timalfasina 1,6 mg injetável
Concentração/dose não registrada no país	17 (2,8)	denosumabe 70 mg/mL injetável, diazóxido 25 mg cápsula, diazóxido 50 mg/mL suspensão oral, hemina 313 mg injetável, sultiamo 50 mg comprimido
Registro cancelado por questões de segurança	7 (1,1)	drotrecogina alfa 5 mg injetável, drotrecogina alfa 20 mg injetável, rosiglitazona 4 mg comprimido, rosiglitazona 8 mg comprimido
Cancelado a pedido do fabricante	1 (0,2)	barbexaclona 100 mg comprimido

Surpreendentemente, na RDC nº 08/2014, mencionada anteriormente, existem diversos medicamentos sem registro ativo estudados no presente trabalho, a exemplo daqueles cujos registros não foram encontrados (estiripentol 500 mg, tetracosactida 0,25 e 1 mg/mL, trientina 250 mg), com registro expirado (cidofovir 75 mg/mL, pentamidina 300 mg), cancelado (barbexaclona 100 mg), com a solicitação ou renovação indeferida (foscarnete 24 mg/mL, hemina 25 mg/mL, levetiracetam 250 mg), ou mesmo com a dose não registrada no

país (diazóxido 25 e 50 mg/mL). O medicamento com o princípio ativo hemina pode ser categorizado tanto como “solicitação de registro indeferida”, na dose de 25 mg/mL, ou como “dose não encontrada”, no caso da hemina de 313 mg. A seguir, uma breve análise de cada uma das categorias descritas.

5.1.4 Medicamentos com registro sanitário obtido após a compra

Essa categoria corresponde a mais da metade das compras de medicamentos sem registro sanitário ativo. No período estudado, diversos medicamentos sem registro sanitário ativo foram comprados por vários anos. Dentre esses, os medicamentos alfacalcidase 1 mg/mL, cinacalcete 30 mg, galsulfase 1 mg/mL, gefitinibe 250 mg, idursulfase 2 mg/mL, lacosamida 50 mg, tipranavir 250 mg e tirofibana 0,25 mg/mL obtiveram o registro sanitário após terem sido comprados por três ou mais anos consecutivos.

É possível que a repetição das compras possa ser classificada como ‘compras contínuas de medicamentos não registrados’ e que estas possam representar mecanismo de pressão para a obtenção do registro sanitário, em grande parte motivadas por demanda judicial. O registro sanitário é a condição fundamental para que um medicamento seja incorporado ao SUS e disponibilizado aos usuários (BRASIL, 2011a). O Quadro 7, a seguir, mostra a incorporação no SUS de medicamentos que obtiveram registro sanitário após a compra.

Quadro 7 - Incorporação pelo SUS de medicamentos que obtiveram registro sanitário após a compra. Governo Federal. Brasil, 2004-2013.

Medicamento	Data de registro na ANVISA	Incorporação pelo SUS
Alfataliglicerase 200 U	18/03/2013	Sim (RENAME 2013)
Alfagalsidase 1 mg/mL	20/07/2009	Não
Brentuximabe Vedotina 50 mg	01/09/2014	Não
Cinacalcete 30 mg	17/05/2010	Sim (Portaria nº 48/2015)
Darunavir 300 mg	21/05/2007	Sim (RENAME 2012)
Dasatinibe 100 mg	30/01/2012	Não
Erlotinibe 100 mg	10/04/2006	Sim (Portaria nº 51/2013)
Etravirina 100 mg	02/02/2009	Sim (RENAME 2012)
Galsulfase 1 mg/mL	02/02/2009	Não
Fidaxomicina 200 mg	31/03/2014	Não
Gefitinibe 250 mg	05/07/2010	Sim (Portaria nº 52/2013)
Idursulfase 2 mg/mL	19/05/2008	Solicitação indeferida pela CONITEC em 27/08/2012
Inibidor de Esterase C1 500 UI	13/01/2014	Não
Lacosamida 50 mg	24/02/2014	Não
Tipranavir 250 mg	20/04/2009	Sim (RENAME 2012)
Tirofibana 0,25 mg/mL	16/11/2010	Sim (RENAME 2012)

Fonte: elaboração própria a partir da consulta às RENAMES 2012, 2013 e 2014 (BRASIL, 2012a; 2013d; 2014).

Legenda: RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

Cinco dos 16 medicamentos dessa categoria foram incorporados ao SUS nas RENAME 2012 (BRASIL, 2012a), 2013 (BRASIL, 2013b) ou 2014 (BRASIL, 2014f). Dentre os medicamentos incorporados, estão os antirretrovirais darunavir 300 mg, etravirina 100 mg e tipranavir 250 mg, o medicamento para terapia de reposição enzimática (TRE)

alfataliglicerase 200 U, e o antitrombótico tirofibana 0,25 mg/mL. O fabricante do medicamento cinacalcete solicitou sua incorporação à RENAME 2014 para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal, em diálise e refratários à terapia convencional, mas teve o pedido indeferido pela CONITEC devido a problemas no desenho do estudo realizado. Após o cumprimento das exigências, o cinacalcete recebeu parecer favorável à incorporação (Portaria nº 48/2015).

Como já mencionado, a RENAME 2012 apresenta característica peculiar, visto que seu conceito de lista é alterado, deixando de ser uma lista de medicamentos essenciais e passando a ser uma lista de financiamento público (SANTOS et al, 2013; FIGUEIREDO et al, 2014), o que representa importante mercado para medicamentos sob monopólio comercial. Logo, a rápida obtenção do registro sanitário de medicamentos através de flexibilizações previstas em lei e pressionadas pela judicialização, como será visto mais à frente, pode representar importante ferramenta para sua posterior incorporação ao SUS.

5.1.5 Medicamentos cujos registros sanitários não foram encontrados

Compras de medicamentos cujos registros sanitários não foram encontrados no DOU corresponderam a 21,3% do total de compras de medicamentos sem registro sanitário ativo. Essa ocorrência pode ser explicada tanto por questões técnicas, como a quantidade dos procedimentos burocráticos e a demora na obtenção do registro sanitário no país (REDDY et al, 2014), quanto por razões de mercado, como a falta de interesse pelo fabricante em registrar determinado produto no país (PEREIRA et al, 2010). No entanto, o que levaria um fabricante a não se interessar pelo registro sanitário do medicamento por ele produzido no Brasil?

O medicamento eculizumabe 10 mg/mL, um anticorpo monoclonal indicado no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna, por exemplo, não teve sequer o registro solicitado pelo fabricante à ANVISA, apesar de ser registrado desde 2007 em outras Agências Reguladoras, como a EMA e a FDA. O eculizumabe representou, sozinho, 29,7% dos gastos do MS com medicamentos obtidos via judicial entre os anos de 2013 e 2014 (INTERFARMA, 2016).

A questão a ser abordada é que no Brasil, o fenômeno da judicialização impõe ao Governo comprar medicamentos, mesmo sem registro sanitário, para atender aos demandantes das ações. Uma das consequências desse tipo de aquisição é a impossibilidade de negociação do preço de compra pelo Estado. Assim, este é obrigado a pagar preços

elevados, visto não haver a aplicação de desconto previsto em legislação²⁹, o que isenta o fabricante de seguir a regulações legais do mercado farmacêutico brasileiro (PESSOA, 2012). Neste sentido, a venda de produtos sem registro pode representar importante fonte de lucros, o que não ocorreria caso o medicamento estivesse registrado e fosse comprado por meio de processo licitatório, ou mesmo por dispensa de licitação.

5.1.6 Medicamentos com solicitação ou renovação do registro indeferida pela ANVISA

Quanto aos medicamentos que tiveram solicitação de registro ou de renovação indeferida (17,6%), a justificativa dada pela ANVISA e publicada no DOU é padronizada com a seguinte frase: “em desacordo com a legislação vigente”. No sítio eletrônico da Agência também não há, na maioria dos casos, pareceres sobre o assunto. Procuramos, junto à ANVISA, as justificativas para os indeferimentos citados, pautando-nos na Lei de Acesso à Informação (BRASIL, 2011e). No entanto, a resposta obtida é a de que a Agência não divulga maiores informações sobre os indeferimentos porque há questões industriais sigilosas envolvidas, em que as empresas fabricantes poderiam vir a ser prejudicadas.

Os motivos principais relacionados aos indeferimentos seriam deficiências em questões administrativas (como documentos ou dados exigidos no momento da petição do registro), ou por inadequações técnico-sanitárias (de tecnologia farmacêutica ou de segurança e eficácia)³⁰. Relatório da SUMED/ANVISA³¹ apontou que, das 33 petições de registro de medicamentos novos feitas entre janeiro de 2014 e março de 2015, 10 foram indeferidas. Dentre as justificativas apresentadas para os indeferimentos, foram elencados: falta de documentação requerida, questões relacionadas ao controle de qualidade, Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPF) indeferido e não cumprimento das exigências feitas pela Agência.

O fabricante do medicamento levetiracetam nas doses de 250 mg e 100 mg/mL, por exemplo, após resolver as pendências (não divulgadas) que ocasionaram o indeferimento de

²⁹ Ver “aquisição de medicamentos motivada por ação judicial” em <http://portal.anvisa.gov.br/perguntas-e-respostas-preco-cap>. Acesso em 10 ago 2016.

³⁰ Disponível em <http://portal.ANVISA.gov.br/wps/wcm/connect/5c96e7004d9aa60eb7cef7c116238c3b/OS+02-2012+indeferimento+sem+exig%C3%Aancia.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 24 fev 2016.

³¹ Disponível em http://abiquifi.org.br/noticias/estudos/2015/RELATORIO_SUMED_ABRIL15.pdf. Acesso em 10 ago 2016.

sua solicitação, obteve registro sanitário em 10/08/2015. A dose de 500 mg, no entanto, ainda não teve registro deferido pela ANVISA até a revisão desse capítulo, em dezembro de 2016.

5.1.7 Medicamentos com registro expirado

Os medicamentos comprados com registro sanitário expirado representaram 5,9%. Apesar de serem contrárias à legislação em vigor, as compras de medicamentos com registro expirado podem ter sido efetuadas devido a falhas no sítio eletrônico da ANVISA. Esse *site* apresenta diversas lacunas nas informações acerca do registro sanitário dos medicamentos disponíveis no país, como a ausência de atualizações ou mesmo de informações sobre o histórico do registro. Há a necessidade de busca exaustiva de informações sobre o registro no DOU, nem sempre coroada de êxito.

Estudo realizado por Silva, Silva e Osorio-de-Castro (2016) também aponta importantes limitações na obtenção de informações no *site* da ANVISA, como a falta de transparência sobre o histórico do registro sanitário dos medicamentos comercializados no país e sobre suas indicações clínicas ao longo do tempo. Tais lacunas decerto acarretam dificuldades aos gestores públicos no momento da licitação, que somente deveria ser realizada mediante o registro sanitário ativo dos medicamentos. Essa pode ser a explicação para as compras públicas de medicamentos com registro expirado ou mesmo para aqueles retirados do mercado por questões de segurança.

Outro motivo possivelmente associado às compras de medicamentos com registro expirado são brechas deixadas no processo de aquisição (seja por licitação, dispensa ou inexigibilidade). Apesar de, legalmente, ser exigido o cumprimento de requisitos técnicos especificados em edital, como a apresentação da prova de registro do medicamento emitido pela ANVISA através da cópia da publicação do DOU, esse requisito, na prática, pode ser suprimido no momento da elaboração do edital, como provavelmente deve ocorrer também para a aquisição de medicamentos não registrados no Brasil.

5.1.8 Medicamentos com registros cancelados por questões de segurança

Os medicamentos cujos registros sanitários foram cancelados por questões de segurança são a drotrecogina alfa e a rosiglitazona, responsáveis por 1,1% das compras de medicamentos sem registro sanitário ativo. Uma das razões para esse tipo de aquisição pode

ser decorrente de falhas no processo de compra, ou escassez de informações atualizadas no *site* da ANVISA, conforme anteriormente mencionado. Questiona-se, no entanto, como pode ser realizado esse tipo de aquisição, sem se considerar os mecanismos de compra federal? Não deveria haver dispositivos que impedissem essa prática, objetivando salvaguardar a vida de seus possíveis usuários?

A drotrecogina alfa corresponde a um dos estudos de caso objeto da segunda parte da seção de Resultados. O medicamento com o princípio ativo rosiglitazona, produzido pela GlaxoSmithKline, foi aprovado nos Estados Unidos em 1999 e na União Europeia em 2000, para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2. No entanto, uma meta-análise publicada em 2007, dentre diversos outros estudos, demonstrou que o uso de rosiglitazona estava associado a um aumento significativo no risco de infarto no miocárdio e de morte por causas cardiovasculares (NISSEN & WOLSKI, 2007). A rosiglitazona teve seu registro sanitário cancelado pela ANVISA em 29/09/2010 (BRASIL, 2010e), seguindo a recomendação da EMA para a suspensão de seu registro divulgada em 23/09/2010 (EMA, 2010). A FDA, no entanto, recomendou em 2010 somente sua restrição de uso. Em 2013, determinou a dispensa de prescrição e de restrições para medicamentos com rosiglitazona, devido a dados recentes indicando que o uso desse medicamento não acarretava aumento do risco de ataque cardíaco, se comparado com o tratamento padrão para diabetes tipo 2 (metformina e sulfonilureia) (FDA, 2013).

5.1.9 Medicamento com registros cancelados a pedido do fabricante

Foi verificada uma compra do anticonvulsivante barbexaclona 100 mg. Seu fabricante, a Abbott Ltda, solicitou cancelamento do registro sanitário desse medicamento à ANVISA em 12/01/2004, que deferiu o pedido. Especula-se que o fabricante tenha encerrado a produção da barbexaclona 100 mg porque o custo do produto inviabilizava a produção, recomendando aos usuários a utilização de substitutos mais baratos. Apesar de o registro ter sido cancelado a pedido, estoques remanescentes do produto ainda poderiam estar sendo comercializados, ao invés de terem sido recolhidos pelo fabricante, o que justificaria tal aquisição. Cabe destacar que esse medicamento está na lista de medicamentos que podem ser importados em caráter excepcional, segundo a IN nº01/2014 da ANVISA (BRASIL, 2014g).

O medicamento barbexaclona 100 mg é um sal composto de fenobarbital e propilexedrina, com menor efeito sedativo e melhor tolerada pelos pacientes, se comparado ao

fenobarbital. O princípio ativo propilexedrina apresenta propriedades simpatomiméticas indiretas. A barbexaclona não foi comercializada nos Estados Unidos e União Europeia, somente em alguns países, como Turquia, Brasil e Itália. Na Turquia, começou a ser comercializada em 1983, e teve sua produção interrompida em 2009. A retirada desse medicamento do mercado causou prejuízo a diversos pacientes, visto que muitos deles não conseguiram controlar as convulsões, por motivos não esclarecidos, com substitutos igualmente eficazes. Adicionalmente, o custo do tratamento para os pacientes se tornou muito mais elevado (BOLUKBASI et al, 2013).

5.1.10 Classificação dos medicamentos comprados sem registro sanitário ativo pelo sistema ATC

Os princípios ativos dos medicamentos sem registro ativo foram classificados pelo sistema ATC, em subgrupos terapêuticos (2º nível). Mais de 60% das aquisições desses medicamentos concentraram-se em apenas três subgrupos: produtos atuantes do trato alimentar e metabolismo (A16), imunossupressores (L04), e antitrombóticos (B01) (Tabela 2).

Tabela 2 - Compras de medicamentos sem registro sanitário ativo, segundo a ATC (n=614). Compras do Governo Federal, Brasil, 2004-2013.

Subgrupo Terapêutico	Nº de compras (%)
A16 – Trato alimentar e metabolismo	178 (29,0)
L04 - Imunossuppressores	114 (18,6)
B01 – Agentes antitrombóticos	83 (13,5)
J05 - Antivirais para uso sistêmico	42 (6,8)
N03 - Antiepiléticos	41 (6,7)
C10 – Hipolipemiantes	34 (5,5)
L01 – Agentes antineoplásicos	33 (5,4)
Outros	89 (14,5)

O subgrupo terapêutico “produtos que atuam no trato alimentar e metabolismo” (A16) foi predominante entre as compras de medicamentos sem registro sanitário ativo no período de dez anos estudado. Os medicamentos encontrados nas compras que representam tal subgrupo foram: alfa-galactosidase 1 mg/mL, alfa-galactosidase 200 UI, galactosidase 1 mg/mL, idursulfase 2 mg/mL, mercaptamina 150 mg, nitisina 5 e 10 mg, e trientina 250 mg. Estes são medicamentos de alto custo, utilizados no tratamento de doenças genéticas raras, entre elas as Doenças de Wilson, de Fabry e outros tipos de mucopolissacaridoses (MPS). Não existe unanimidade em relação ao conceito de doenças raras (DR). Em comum, apenas a definição de que pertencem ao grupo das doenças que afetam uma pequena parcela da população, onde a prevalência utilizada sofre alterações de acordo com as características populacionais de um país ou região (DENIS et al, 2010). A OMS considera DR aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000, limite também adotado pelo Brasil, conforme disposto na Portaria que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) (BRASIL, 2014h; OMS, 2016).

Sartori e colaboradores (2012) analisaram o medicamento alfa-galactosidase, usado na terapêutica da Doença de Fabry, demandado judicialmente no estado do Rio Grande do Sul até 2007, e verificaram que maior parte das prescrições foi realizada por hospitais universitários, mesmo sem que o medicamento possuísse registro na ANVISA à época do estudo. A alfa-galactosidase já tinha sido aprovada por agências estrangeiras de regulação sanitária, como a FDA, e só foi registrada no Brasil em dezembro de 2009. Além disso, os

autores constataram que diversos pacientes recorreram à justiça para a aquisição do medicamento após o laboratório produtor cessar seu programa de pesquisa, levando à discussão sobre a ética envolvida na pesquisa em portadores de doenças crônicas, visto que eles necessitarão do tratamento por tempo indefinido.

Esse cenário pode ser analisado como uma estratégia comumente utilizada pela indústria farmacêutica, que consiste na introdução de um novo medicamento através de doações ou de programa de acesso expandido para pacientes com enfermidades não favorecidas em listas de financiamento público. Gerada a demanda no sistema de público de saúde, a distribuição precisa ser continuada – dessa vez mediante compra governamental, muitas vezes impulsionada por ações judiciais (SCOPEL & CHAVES, 2015).

Os demais subgrupos ATC que prevaleceram em compras federais desse estudo foram L04 e B01, representados de modo predominante pelos medicamentos lenalidomida 5, 10 ou 25 mg, e tirofibana 0,25 mg/mL, respectivamente.

O medicamento contendo como princípio ativo a lenalidomida é utilizado também para o tratamento de mieloma múltiplo no Brasil. A solicitação de registro sanitário para esse medicamento foi indeferida pela ANVISA em julho de 2010. Os motivos que ocasionaram tal indeferimento consistem em deficiências existentes no Plano de Minimização de Riscos apresentado, visto que essa substância tem efeitos colaterais semelhantes à talidomida, e pela solicitação do registro estar respaldada em estudo comparativo da lenalidomida com placebo (BRASIL, 2015c). Mesmo sem ter sido registrada, a lenalidomida foi amplamente comprada pelo Governo Federal, em atendimento a demandas judiciais. Esse medicamento é objeto de um dos estudos de caso dispostos mais adiante, na segunda parte da seção de Resultados.

O medicamento com o princípio ativo tirofibana pertence à classe dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, com função antiplaquetária, indicado na prevenção de eventos cardíacos isquêmicos em associação com heparina³². Foi aprovado pela ANVISA em 16/11/2010.

³² Disponível em <http://www.aspenpharma.com.br/site/arq/Agrastat.pdf>. Acesso em 14 ago 2016.

5.1.11 Caracterização dos órgãos compradores de medicamentos sem registro sanitário ativo

As compras foram predominantemente oriundas de duas unidades da federação: Distrito Federal (509 compras, 82,9%) e Rio de Janeiro (33 compras, 5,4%). Vale lembrar que a sede do Ministério da Saúde está localizada no Distrito Federal (DF), ao passo que o RJ historicamente herdou todo um complexo hospitalar, formado por hospitais do Ministério da Saúde, universitários e militares. As demais compras se distribuem entre diversos outros estados, totalizando 11,7% (72 compras).

Entre os órgãos federais que realizaram compras de medicamentos sem registro ativo, 86,0% (528) das compras foram feitas pelo Ministério da Saúde, seguido de 55 aquisições pelo Ministério da Educação e 31 compras executadas pelo Ministério da Defesa.

A preponderância do Ministério da Saúde como principal agente de compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo traz dois aspectos paradoxais. Por um lado, o MS deveria ser o ator mais alinhado às normativas legais no que se refere aos aspectos sanitários do registro, o que é conduzido por uma de suas agências regulatórias. Por outro, litígios contra o sistema público de saúde têm aumentado acentuadamente nos últimos anos e, apesar de estados e municípios também serem réus, muitos dos medicamentos de alto custo demandados geralmente levam o Ministério da Saúde ao tribunal (PEPE et al, 2010; REVEIZ et al, 2014; GOMES & AMADOR, 2015).

Assistência de alta complexidade, além dos institutos nacionais e de alguns hospitais federais vinculados ao Ministério da Saúde, também está concentrada em hospitais universitários, o que explicaria as compras de medicamentos não registrados efetuadas pelo Ministério da Educação. A assistência de alta complexidade envolve tecnologias de ponta e alto custo, frequentemente utilizadas nas atividades de ensino e pesquisa dos hospitais universitários (MESSEDER et al, 2005; LIMA et al, 2010).

O Ministério da Defesa, por sua vez, apresenta em seu quadro os Hospitais Militares. Característica peculiar das compras desse Ministério é que 77,4% dessas apresentaram justificativa não informada, e nenhuma compra tinha por justificativa o atendimento a demanda judicial. As informações disponíveis no SIASG não possibilitam o aprofundamento dos determinantes das aquisições realizadas pelos Ministérios estudados. No entanto, Costa e colaboradores (2015), em um trabalho que analisou compras federais de medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer entre os anos de 2008 e 2013, verificaram

que o Ministério da Defesa destinou um grande volume de recursos para a aquisição de medicamentos que não são recomendados pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde, para o tratamento dessa doença. Além disso, foi sinalizada uma potencial distinção no acesso a essa classe de medicamentos entre populações assistidas pelos diferentes Ministérios. O mesmo raciocínio sobre uma potencial distinção no acesso a medicamentos sem registro sanitário ativo pode ser aplicado para as compras realizadas pelo Ministério da Defesa.

5.1.12 Modalidades de compras dos medicamentos sem registro ativo

As licitações, dispensas e inexigibilidade de licitação para a aquisição de medicamentos podem ter por objeto o atendimento de programas de assistência farmacêutica de responsabilidade federal, o abastecimento de hospitais da rede própria, doações e intervenções, bem como atender a demandas judiciais (MELAMED & PIOLA, 2011). O presente estudo também analisou as modalidades de compras realizadas no período de dez anos, conforme definido pelas Leis Federais nº 8.666/1993 (BRASIL, 1993) e nº 10.520/2002 (BRASIL, 2002) (Tabela 3).

Tabela 3 - Modalidades de compra de medicamentos sem registro sanitário ativo (n=614). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.

Modalidades de Compra	Frequência (%)
Sem Licitação (Dispensa e Inexigibilidade)	529 (86,2)
Licitação (Pregão e Concorrência)	85 (13,8)

A modalidade de compra predominante foi a dispensa de licitação, sendo 96,9% destas foi realizada pelo MS. É importante mencionar que a contratação de bens ou serviços de um mesmo objeto em diferentes datas, cuja soma ultrapassa o limite da dispensa vigente, pode ser assinalada como fracionamento de compras (BRASIL, 2006). Este estudo detectou diversas compras de medicamentos realizadas em datas muito próximas, e até mesmo no mesmo dia, em geral realizadas pelo mesmo órgão comprador. A Lei nº 8.666/1993 veda o fracionamento dos gastos para que ocorra dispensa de licitação ou visando a uma modalidade de valor inferior, quando o total a ser licitado caracteriza-se por uma modalidade de maior limite (BRASIL, 1993).

Outra modalidade de compra observada foi licitação, representada por pregão e concorrência. Oitenta compras foram efetuadas mediante pregão, das quais 51,3% foram realizadas pelo Ministério da Educação. Dentre essas compras por pregão, 70 eram do medicamento cloridrato de tirofibana 0,25 mg/mL. Questiona-se, a partir daí, como é possível a aquisição de medicamentos não registrados por pregão, visto que o edital de licitação deve exigir o registro sanitário ativo dos medicamentos, conforme legislação em vigor (BRASIL, 2002a; MARIN et al, 2003).

Dentre as 80 compras via pregão, a análise da variável “objeto de compra” indicou que 20 aquisições tiveram como finalidade o registro de preços. Conforme o artigo 15 da Lei das Licitações (BRASIL, 1993), o registro de preços não obriga a execução do contrato pela Administração Pública, ao contrário do empenho, no qual a Administração se compromete a arcar as despesas da compra. Portanto, não podemos precisar se as compras cujo objeto foi registro de preço foram efetivadas, partindo apenas das informações presentes no SIASG.

Inexigibilidade de licitação também foi identificada em 2,9% das compras. A inexigibilidade é aplicada a casos em que a possibilidade de haver concorrência é inexistente, por exemplo, quando há apenas um fornecedor no mercado. No entanto, somente uma compra tinha por justificativa a existência de fornecedor exclusivo. Doze compras, todos do mesmo medicamento — eculizumabe — tinham por justificativa o atendimento de ação judicial. Esse medicamento, de nome comercial Sorilis®, é proveniente de único fornecedor (Alexion Pharmaceuticals), e também foi comprado outras vezes via dispensa de licitação.

A importadora Marine Turbo Engineering Ltda foi a principal fornecedora de medicamentos sem registro sanitário ativo (294 compras; 47,9%). Em 237 compras (38,6%), o fornecedor não foi indicado, sinalizando para a necessidade de um maior cuidado com os dados dispostos no sistema de informações utilizado. Essas lacunas de informações em algumas variáveis restringe a possibilidade de aprofundamento sobre os determinantes desse tipo de compra, bem como de outras possíveis investigações.

5.1.13 Ações judiciais como justificativa predominante para as aquisições de medicamentos sem registro sanitário ativo

Grande maioria das compras de medicamentos sem registro (503 compras) teve como justificativa o atendimento de ações judiciais. Oitenta e cinco compras não tiveram sua justificativa informada, e 26 compras foram administrativas (regulares ou emergenciais). A

proporção de compras motivadas por ações judiciais pode ser ainda maior, visto que expressiva proporção (13,8%) não trazia registro da justificativa para a aquisição (Figura 7).

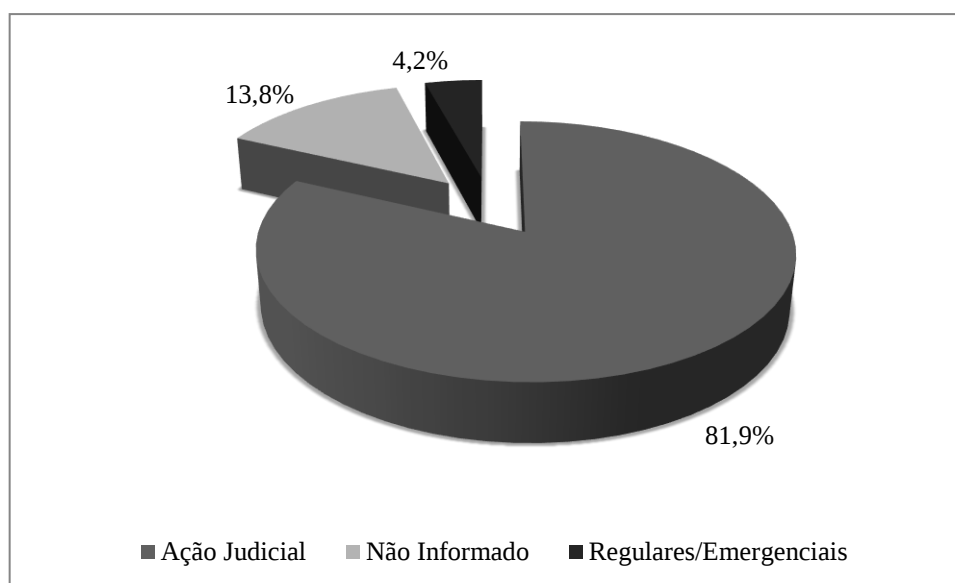


Figura 7 - Justificativas das compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo (n=614). Governo Federal. Brasil, 2004-2013.

O número de compras realizadas de forma regular sofreu variações durante os dez anos estudados. Ao longo dos últimos cinco anos do estudo, observou-se uma tendência de queda na quantidade de compras com justificativa não informada, acompanhado de aumento de ações judiciais. Em 2013, as demandas judiciais foram responsáveis por 96,6% das compras. As justificativas das compras por ano estão demonstradas na Figura 8.

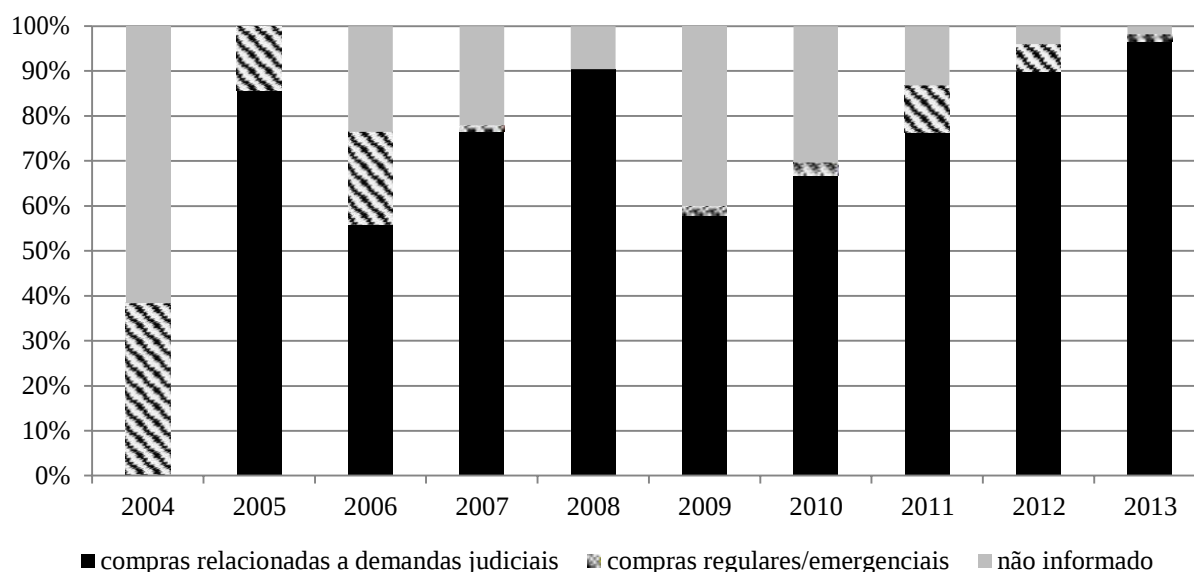


Figura 8 - Percentual das justificativas das compras de medicamentos sem registro ativo por ano (n=614).

Governo Federal. Brasil, 2004-2013.

Inúmeros trabalhos (MESSEDER et al, 2005; VIEIRA & ZUCCHI, 2007; CHIEFFI & BARATA, 2009; BIEHL et al, 2009; CHIEFFI & BARATA, 2010; LOPES et al, 2010; PEPE et al, 2010; PEREIRA et al, 2010; SANT'ANA et al, 2011; SARTORI JUNIOR et al, 2012, entre outros) têm analisado a demanda judicial de medicamentos no Brasil. Revisão sistemática sobre o assunto detectou que até 5% dessas ações judiciais tinha por objetivo o fornecimento de medicamentos sem registro sanitário, bastando somente prescrição ou laudo médico (GOMES & AMADOR, 2015).

Alguns autores discutem que, em geral, não é realizada avaliação minuciosa por parte do poder judiciário, visto não haver exigência de qualquer outro tipo de comprovação que justifique a utilização dos medicamentos solicitados, como exames complementares ou mesmo análise detalhada do estado de saúde do paciente (GAVA et al, 2010; GOMES & AMADOR, 2015).

Graças a estas brechas, a indústria farmacêutica pode atuar livremente sobre médicos e pacientes. Em novembro de 2015, a Polícia Civil do Estado de São Paulo descobriu um esquema ilegal de prescrição do medicamento lomitapida, nome fantasia “Juxtapid”, fabricado pelo Laboratório americano Aegerion Pharmaceuticals. Esse medicamento teve a solicitação de registro indeferida pela ANVISA em 2014. Com o indeferimento, seu importador articulou-se com uma ONG no Paraná, que buscava médicos para oferecer o medicamento e orientá-los a prescrever a lomitapida até para pacientes que não se enquadravam em sua indicação, a hipercolesterolemia familiar homozigótica. Advogados da ONG encaminhavam os pacientes a impetrar ações judiciais contra o Estado de São Paulo, o que teria causado um prejuízo de cerca de 40 milhões de reais aos cofres públicos, já que cada comprimido do medicamento custa cerca de US\$ 1.000. A Polícia investiga ainda se os pacientes envolvidos estavam sendo utilizados como “cobaias” pelo fabricante, a fim de que o mesmo pudesse, posteriormente, solicitar o registro nos Estados Unidos³³.

Estudo realizado por Luo e colaboradores (2014) detectou que as inúmeras ações judiciais pleiteando antirretrovirais (ARV) novos impulsionaram a compra de grandes quantidades desses medicamentos pelo MS, e contribuíram para sua inserção em diretrizes de

³³ Disponível em <http://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/lenoticia2.php?id=243231>. Acesso em 30/11/2015.

tratamento, no período de 2004 a 2011. O ARV darunavir, por exemplo, foi pleiteado por 20 ações entre janeiro e dezembro de 2007, o que resultou na compra de 13.200 unidades do produto. Sua inserção nas diretrizes de tratamento ocorreu em outubro de 2007 e provocou uma drástica diminuição de suas ações.

Entretanto, após sua incorporação, o MS comprou 2,28 milhões de unidades de darunavir. Esses resultados sugerem que preferências de tratamento estabelecidas por prescritores tendem a refletir em ações judiciais, ressaltando-se que eles são também os responsáveis por pedir revisão dessas diretrizes. Além disso, a elevada quantidade de demandas judiciais pode influenciar de algum modo o processo de incorporação, que deveria ser baseado unicamente em evidências objetivas. O presente estudo corrobora com os achados de Luo e cols (2014), visto que foi encontrado em nosso banco de dados (SIASG) uma compra de darunavir realizada em janeiro de 2007, demandada judicialmente, sendo que seu registro sanitário somente foi concedido pela ANVISA em maio (dados não mostrados).

Outro estudo sugere, como possível solução ao fenômeno da judicialização para o acesso a medicamentos, uma maior incorporação na lista de medicamentos essenciais (RENAME), sobretudo de medicamentos novos (INTERFARMA, 2016). Os autores indicam que somente 13 dos 80 medicamentos incorporados ao SUS pela CONITEC, de julho de 2012 a julho de 2015, eram de medicamentos novos. No entanto, como anteriormente citado, diversos medicamentos solicitados via judicial ainda não possuem registro sanitário, o que implicaria a necessidade de tal. Daí surge a pergunta: a incorporação de medicamentos pelo sistema de saúde seria solução para a diminuição das demandas judiciais?

Obviamente que não. A incorporação indiscriminada de novos medicamentos pelo SUS sob o argumento de evitar o crescimento de demandas judiciais ou eventualmente possibilitar a diminuição de preços, se comparados aos praticados no atendimento a tais demandas, não resolveria a necessidade de redução dos gastos com medicamentos visto que a maioria é de medicamentos patenteados e de produtor único, o que inviabiliza maiores negociações em termos de preço. Ademais, conforme exposto por Petramale (2016), em resposta da CONITEC à Interfarma:

“... tal proposta sinaliza o retrocesso e a perda de direitos sociais, visto que exclui a imprescindível análise de benefícios e custos de uma tecnologia que pleiteia incorporação, exclui do processo a transparência e a participação social e ainda desconsidera os efeitos dessas incorporações para a equidade e a sustentabilidade do SUS”

“... Solicitar registro na Anvisa, obtê-lo, muitas vezes utilizando a priorização de análise visto serem medicamentos para doenças órfãs, e depois não solicitar preço para a CMED e não comercializar o produto no Brasil tem sido um artifício usado por algumas empresas para burlar a regulação brasileira e iludir prescritores”.

O mesmo princípio é aplicável à aquisição de medicamentos sem registro ativo: deve-se refletir sobre as consequências sanitárias e econômicas a médio e longo prazo das flexibilizações de normas sanitárias visando à isenção ou o aceleração da concessão do registro de medicamentos, a fim de atender às pressões para subsequente incorporação dos mesmos no sistema de saúde, sob o argumento de serem evitadas ações judiciais.

5.1.14 Gastos federais estimados com medicamentos sem registro sanitário ativo

Os gastos contratados com medicamentos sem registro ativo representaram aproximadamente 0,14% do volume total de compras incluídas nesse estudo, no período de dez anos, com um gasto estimado de R\$ 363.725.853,09, atualizado em valores de dezembro de 2013. Cabe ressaltar que algumas compras apresentam como justificativa o registro de preço, o que impede afirmar que todas as compras foram de fato efetuadas.

A Figura 9 mostra tendência de crescimento dos gastos contratados com medicamentos sem registro ativo ao longo dos anos, possivelmente associado ao preço unitário do medicamento, quantidade comprada de cada item, variação do câmbio em cada período e presença (ou não) de proteção patentária. Não foi encontrado na literatura relato sobre gastos federais com medicamentos sem registro ativo no Brasil.

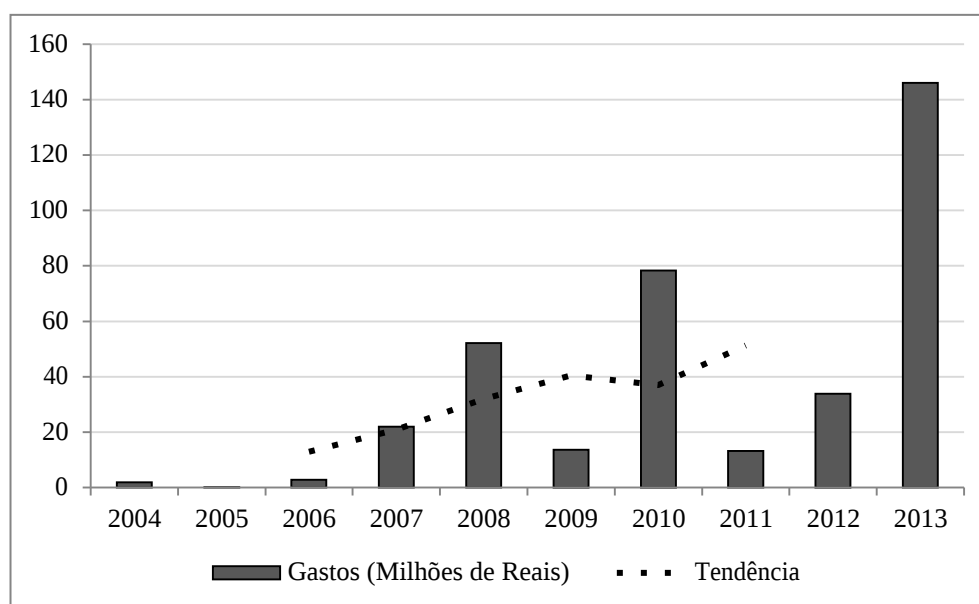


Figura 9 - Distribuição anual e tendência dos gastos federais corrigidos com compras de medicamentos sem registro sanitário ativo (n=614). Brasil, 2004-2013

Publicação recente da INTERFARMA (INTERFARMA, 2016), examinando os gastos do MS com atendimento de demandas judiciais de 2012 a 2014, mostrou um valor acumulado no período de R\$ 1,76 bilhão, e que os valores envolvidos mais que dobraram no curto período analisado, indo de R\$ 367,89 milhões, em 2012, a R\$ 844,21 milhões, em 2014. Do total, a modalidade compra (executada via Departamento de Logística – DELOG/MS) representou 83,2% dos gastos, com o restante sendo constituído por “depósito em conta judicial”, situação onde o MS paga ao requerente o valor do tratamento reivindicado. Compra de medicamentos representou quase a totalidade (99,7%) dos gastos do DELOG com atendimento de demandas judiciais. Cerca de 91% dos gastos com medicamentos entre 2013 e 2014 decorreram da aquisição de 11 medicamentos indicados para o tratamento de doenças genéticas, com apenas quatro deles — eculizumabe, galsulfase, idursulfase e alfavagalsidase — representando 70,1% dos R\$ 1,14 bilhões gastos com compras executadas nas modalidades dispensa e inexigibilidade de licitação.

Estudo realizado por Diniz e colaboradores (2012) analisou a judicialização, entre os anos de 2006 a 2010, para o acesso aos medicamentos galsulfase, laronidase e idursulfase, utilizados na terapia de reposição enzimática (TRE) de algumas doenças genéticas. Segundo os autores, tais medicamentos apresentaram considerável variação nos preços de aquisição pelo MS (146% para a galsulfase, 28% para a laronidase e 716% para a idursulfase) devido à demanda judicial de medicamentos sob monopólio comercial.

O mesmo trabalho demonstrou que foram gastos pelo MS, durante o período analisado, R\$ 219.664.476,00 com esses medicamentos, caracterizados por uma maior demanda pelo medicamento galsulfase (53%). Somente a idursulfase custou R\$ 86.985.457,00 para 68 pacientes com MPS II, ao passo que a galsulfase custou R\$ 123.416.039,00 para 103 pacientes com MPS VI, em 104 processos (DINIZ et al, 2012). Além disso, por se tratarem de medicamentos órfãos, o fornecimento foi realizado por um único produtor em mais de 97% dos casos.

Essas aquisições de medicamentos para TRE estão contidas no banco de dados analisados pelo presente estudo, visto a obrigatoriedade das notificações de compras pelas instituições federais. No entanto, somente os medicamentos galsulfase e idursulfase presentes no banco e objeto desse estudo não possuíam registro sanitário à época de sua compra.

A proteção patentária ocasiona a definição dos preços pelos fabricantes, em geral bastante elevados, o que impossibilita o exercício do poder de negociação pelo Estado. Ações judiciais pressionam de modo determinante o sistema de saúde para a aquisição de medicamentos sob patente, e uma saída paliativa seria a centralização da compra para atendimento a essas demandas com menor gasto, apesar de nem sempre ser possível, dada a emergencialidade de tais aquisições (DINIZ et al, 2012; SCOPEL & CHAVES, 2015).

5.2 CASOS SELECIONADOS DE MEDICAMENTOS COMPRADOS COM REGISTRO SANITÁRIO CANCELADO OU SOLICITAÇÃO INDEFERIDA PELA ANVISA: EVIDÊNCIAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS

A segunda parte dos resultados dessa tese foi concebida com o intuito de avaliar de forma mais detalhada dois casos selecionados de medicamentos que, mesmo com registro sanitário cancelado por questões de segurança e/ou falha de eficácia, ou solicitação de registro indeferida pela ANVISA, foram comprados pelo Governo Federal ao longo de dez anos. Foram analisadas evidências de segurança e eficácia desses medicamentos, bem como aspectos regulatórios relacionados à aprovação dentre as três Agências Reguladoras estudadas: FDA, EMA e ANVISA.

As compras de medicamentos com registro cancelado por questões de segurança representaram 1,1% do total de compras realizadas no período estudado. Os medicamentos comprados nessa situação foram: drotrecogina alfa 5 mg, drotrecogina alfa 20 mg, rosiglitazona 4 mg e rosiglitazona 8 mg. As compras de medicamentos cuja

solicitação/renovação de registro foi indeferida totalizaram 17,8%: clofarabina 1 mg/mL, foscarnete 24 mg/mL, hemina 25 mg/mL, lenalidomida 5 mg, lenalidomida 10 mg, lenalidomida 25 mg, levetiracetam 250 mg, levetiracetam 500 mg, lomitapida 5 mg cápsula, lomitapida 10 mg, lomitapida 20 mg, mercaptamina 50 mg, mercaptamina 150 mg, mercaptamina 6,5 mg/mL solução oftálmica, regorafenibe 40 mg, ruxolitinibe 5 mg.

Após a aplicação dos critérios elencados nos métodos, dois medicamentos foram selecionados para estudo aprofundado das evidências e aspectos regulatórios relacionados ao processo de registro em diferentes Agências Regulatórias: lenalidomida e drotrecogina alfa.

O Quadro 8 mostra as características do registro sanitário inicial desses dois medicamentos em cada agência estudada.

Quadro 8 - Características do registro sanitário inicial nas agências regulatórias estudadas

Medicamentos sem registro ativo na ANVISA	ANVISA	Data do registro inicial		Característica do processo de registro	
		FDA	EMA	FDA	EMA
Lenalidomida 5,10 e 25 mg	Solicitação de registro inicial indeferida em 13/07/2010	27/12/2005	14/06/2007	NME* Revisão prioritária Medicamento órfão	Padrão Medicamento órfão
Drotrecogina alfa 5 e 20 mg	Aprovação inicial em 02/09/2002 Cancelamento voluntário do registro em 13/02/2012	21/11/2001	22/08/2002	BLA* Padrão Cancelamento voluntário do registro em 25/10/2011	Circunstância excepcional Cancelamento voluntário do registro em 25/10/2011

Legenda: *NME – *New Molecular Entity*; BLA – *Biologic License Application*

O sítio eletrônico da FDA apresenta informações completas acerca do histórico dos registros de medicamentos a partir de 1984, bem como disponibiliza bula, equivalentes terapêuticos e outras informações sobre o produto. Além disso, é possível encontrar relatórios de aprovação de medicamentos por data e alertas sobre suspensões (FDA, 2016l). No que diz respeito ao sítio eletrônico da EMA, as informações também são facilmente encontradas. Nele estão contidas informações sobre o histórico da aprovação de todos os medicamentos, desde a primeira aprovação, detalhes do produto, documentos relacionados ao registro de cada medicamento e suspensões do registro de medicamentos (EMA, 2016h).

O sítio eletrônico da ANVISA, contudo, não apresentou a mesma transparência que o das duas agências. Não é possível ter acesso à informação sobre a aprovação original de grande parte dos medicamentos; o histórico do registro sanitário não é completo ou periodicamente atualizado, o que dificulta a busca de informações mais aprofundadas sobre o assunto. Faz-se necessário recorrer à busca no DOU, que também é bastante complexa. Os medicamentos que têm solicitação ou renovação do registro indeferida não aparecem no *site*, muito menos os motivos para tais indeferimentos, considerados pela ANVISA como informações sigilosas dos fabricantes, em alguns casos (SILVA, SILVA, OSORIO-DE-CASTRO, 2016). A ANVISA deveria se espelhar nas demais agências estudadas, no sentido de apresentar maior organização e transparência nas informações divulgadas, visto que a dificuldade ao acesso a essas informações prejudica tanto os usuários quanto as empresas produtoras de medicamentos.

Como mostrado no Quadro 8, nos casos analisados, o registro sanitário foi concedido primeiramente pela FDA. Além de ser importante referência internacional, a maior rapidez na avaliação da solicitação de registro sanitário pela FDA, como discutido na sequência, e a origem americana das empresas fabricantes dos medicamentos estudados podem ser fatores que as levaram a solicitar o registro sanitário primeiramente na FDA. Downing e colaboradores (2012) examinaram o tempo gasto pela FDA e EMA para a revisão das solicitações de registro sanitário de 510 registros de novos agentes terapêuticos concedidos pela FDA, EMA e Health Canada (HC), entre os anos de 2001 e 2010. Os autores verificaram que a FDA foi a agência que mais aprovou (225 *versus* (vs) 186 pela EMA e 99 pela HC).

A FDA levou menos tempo para a primeira revisão (quantidade de dias entre a data de submissão da solicitação de registro e a notificação da empresa sobre a decisão tomada pela agência reguladora) – 303 dias, se comparado aos 366 dias gastos pela EMA e aos 352 pela HC. No caso específico da FDA, o tempo médio despendido para revisão prioritária foi de 184 dias e, para revisão padrão, 306 dias.

O presente estudo aponta que a ANVISA levou um ano e oito meses para indeferir o pedido de registro da lenalidomida (BRASIL, 2015c). Não foram encontradas informações sobre o tempo de revisão da petição de registro da drotrecogina alfa ativada.

A Câmara dos Deputados aprovou o Projeto de Lei (PL) nº 5.462, em novembro de 2016, que altera a Lei nº 6.360/76, ampliando os prazos para concessão de registros de medicamentos pela ANVISA e estabelecendo prazos diferenciados para cada tipo de

medicamento. Dessa forma, os 90 dias previstos para a legislação vigente serão mantidos somente para medicamentos considerados “urgentes”, de acordo com critério a ser definido pela Agência. Medicamentos classificados como “prioritários” terão o prazo de concessão do registro de até 120 dias e, “itens gerais” terão prazo de até 360 dias para receber o registro. Esse PL surgiu sob a justificativa de que a agência regulatória não cumpre os prazos atuais. Em 2015, o tempo médio para a ANVISA conceder o registro de medicamentos genéricos era de 997 dias, 850 dias para similares, 512 para medicamentos novos e 528 para biológicos (BRASIL, 2016b). Esse Projeto de Lei foi aprovado pelo Congresso, transformando-se na Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016 (BRASIL, 2016a).

O Quadro 9 mostra as evidências relacionadas à segurança e eficácia dos medicamentos cancelados por motivos de segurança e com solicitação de registro indeferida pela ANVISA.

Quadro 9 - Medicamentos cancelados por motivos de segurança e com solicitação de registro inicial indeferida pela ANVISA: quantidade comprada, classificação ATC e evidências

Medicamentos não registrados na ANVISA	Nº de Compras	ATC	Principal indicação clínica* (Fonte: Micromedex Drugdex System)	Eficácia	Força da evidência	Força de recomendação
Lenalidomida 5,10 e 25 mg	11	L04AX04	Síndrome mielodisplásica Mieloma múltiplo Linfoma de células do manto	Evidência favorece a eficácia Evidência favorece a eficácia Evidência favorece a eficácia	IIa IIa IIa	B A B
Drotrecogina alfa 5 mg e 20 mg	3	B01AD10	Síndrome séptica associada à disfunção de órgãos e alto risco de óbito	Evidência favorece a eficácia	IIb	B

Nota: *Usos indicados pela FDA para adultos.

A seguir, serão discutidas as evidências científicas e os aspectos regulatórios relacionados aos casos analisados, a partir dos resultados dos Quadros 8 e 9.

5.2.1 CASO 1: LENALIDOMIDA

5.2.2 Tecnologia, indicações e evidências de eficácia e segurança segundo a literatura

A lenalidomida é o primeiro análogo comercializado da talidomida, apresentando ações antiangiogênica, antiproliferativa e efeitos imunomoduladores. Seu mecanismo de ação, comum ao da talidomida, é recém descoberto e consiste em sua ligação à proteína cereblon (CRBN: *cerebral protein with ion protease*), necessária ao desencadeamento da atividade antimieloma e imunomoduladora. A proteína CRBN é o alvo primário para a teratogenicidade da talidomida, e diversos estudos experimentais e clínicos sugerem que isso também ocorre para os análogos da talidomida — lenalidomida e pomalidomida. Ainda não se sabe se é possível dissociar tais efeitos e quais alterações na estrutura da talidomida são necessárias para que isso aconteça (ZHU, KORTUEM & STEWART, 2013; PAUMGARTTEN, 2014).

De acordo com a base de dados *Micromedex*, a lenalidomida é indicada pela FDA para tratamento de três doenças: síndromes mielodisplásicas de risco baixo ou intermediário, mieloma múltiplo e linfoma de células do manto. As evidências do tratamento com lenalidomida para as três indicações acima citadas favorecem a eficácia e, quanto a sua aplicabilidade terapêutica, a lenalidomida é clinicamente recomendada para a maioria dos casos, apesar de ressalvas nos estudos clínicos realizados.

Síndromes mielodisplásicas de risco baixo ou intermediário, associadas à deleção do cromossomo 5q, podem ser caracterizadas por uma anemia macrocítica que, quando tratadas com agentes estimulantes da eritropoiese, apresentam resposta de curta duração. Isso diminui acentuadamente a qualidade de vida das pessoas acometidas, visto que estas se tornam dependentes de transfusão eritrocitária, com possibilidade de consequente sobrecarga de ferro (FENAUX et al, 2011). Para seu tratamento, estudo de fase III (n=205) apontou que a lenalidomida, com placebo como controle e sem outro tratamento prévio, aumentou significativamente a independência de transfusões de eritrócitos para ≥ 26 semanas consecutivas, parâmetro utilizado como desfecho primário de eficácia. Esse medicamento também ocasionou melhora na qualidade de vida do grupo de pacientes que receberam a intervenção por 12 semanas. Os efeitos adversos identificados com incidência igual ou superior a 20% foram trombocitopenia e neutropenia, manejáveis através de redução de doses e/ou interrupção do tratamento e cuidados de suporte (SYED & SCOTT, 2013; MICROMEDEX, 2016).

Outra indicação da FDA para a lenalidomida é o tratamento de mieloma múltiplo,

que consiste em um câncer hematológico caracterizado por proliferação monoclonal maligna de células plasmáticas originadas de uma única célula, frequentemente da medula óssea, mais prevalente entre idosos. A incidência mundial dessa neoplasia é estimada em 1,7 homens e 1,2 mulheres por 100.000 indivíduos a cada ano (YANG et al, 2013). No Brasil, sua incidência é desconhecida. Essa doença ainda é incurável e seu tratamento de escolha inclui melfalana ou ciclofosfamida associada à talidomida. Nos casos de recidiva ou refratariedade terapêutica, procede-se um novo ciclo da terapia inicial, associação de diversos antineoplásicos ou de dexametasona, talidomida ou ainda transplante autólogo de medula óssea (BRASIL, 2010f).

Para mieloma múltiplo recentemente diagnosticado e inelegível para transplante autólogo, a terapia padrão é baseada na associação de melfalana e prednisona, combinada com talidomida ou bortezomibe. O uso de lenalidomida em combinação com dexametasona é uma opção recomendada pela FDA e pela EMA a pacientes que receberam terapia prévia, sem terem obtido êxito (BENBOUBKER et al, 2014). No caso de pacientes com mieloma múltiplo previamente tratado, dois estudos clínicos randomizados (n=704) indicaram que o tempo de progressão da doença melhorou com a utilização de lenalidomida associada a altas doses de dexametasona (11,1 a 11,3 meses), se comparado à monoterapia com dexametasona (4,7 meses). A mesma melhora foi evidenciada pela taxa de resposta global (60,2% e 61% vs 19,9% e 24%) e a taxa de resposta completa (14,1% e 15,9% vs 0,6% e 3,4%) (MICROMEDEX, 2016).

Yang e colaboradores (2013) realizaram uma revisão sistemática com metanálise, na qual foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados (n=192-614 participantes), com o objetivo de examinar a eficácia e a segurança do tratamento de mieloma múltiplo com lenalidomida. Os autores observaram que a resposta completa foi favorável ao medicamento sobre o placebo (2,54, Intervalo de Confiança (IC) 95% = 1,29-5,02), bem como a resposta parcial classificada como “muito boa” (2,82; IC 95% = 1,30-6,09). Quanto aos efeitos adversos, neutropenia, trombose venosa profunda, risco aumentado de infecção e câncer hematológico favoreceram o placebo em relação à lenalidomida, o que significa que o medicamento testado deve ser administrado mediante tratamento de suporte e ajuste apropriado de dose. Ora, se já estão disponíveis tratamentos padronizados para mieloma múltiplo, por que os estudos realizados comparam a lenalidomida a placebo? A comparação é adequada, ou mesmo, ética?

Esse mesmo estudo (YANG et al, 2013) apresenta diversas limitações devido à

qualidade metodológica dos artigos originais: (a) somente dois estudos, dos sete incluídos, eram baseados em randomização apropriada; (b) a magnitude estatística dos resultados do tratamento de manutenção com lenalidomida pode ter sido influenciada por sua suspensão precoce, quando verificado aumento da incidência de eventos adversos; (c) não foi possível saber se características da população, uso concomitante com outros medicamentos, diferenças no horário e na dose do tratamento com lenalidomida podem ter influído nos resultados obtidos; (d) os estudos incluídos não analisaram subgrupos de pacientes segundo a idade, que variou de 22 a 91 anos, o que pode ter prejudicado a avaliação da eficácia, visto que a eficácia do tratamento pode variar de acordo com a faixa etária dos indivíduos. Essa revisão sistemática não é utilizada como referência pelo *Micromedex*, mas levou em conta os estudos utilizados por essa base de dados.

Linfoma de células do manto é mais uma indicação de uso da lenalidomida, sendo definido como um subtipo raro de linfoma não-Hodgkin que acomete de 3 a 6% desses pacientes, os quais, em geral, têm mais de 60 anos e/ou apresentam a doença em estágio avançado. O tratamento de linfoma de células do manto baseia-se em transplante de células-tronco seguido de terapêutica adicional. Bortezomibe e tensirolimo são os medicamentos utilizados em casos de recidiva ou refratariedade da doença nos Estados Unidos e Europa, respectivamente (GOY et al, 2013).

Um estudo multicêntrico global de fase II (EMERGE) avaliou a segurança e eficácia do tratamento com lenalidomida de 134 pacientes, com uma média de 67 anos e de quatro terapias prévias, que não responderam ao bortezomibe. Foi realizada a administração oral de lenalidomida 25 mg nos dias 1 a 21, a cada 28 dias, até intolerância ou progressão da doença. Os resultados obtidos foram a taxa de resposta global de 28% e duração mediana da resposta de 16,6 meses como desfechos primários. Dentre os desfechos secundários analisados, foram observados 7,5% de taxa de resposta completa/resposta completa não confirmada, quatro meses de sobrevida mediana livre de progressão, 19 meses de sobrevida mediana global e 3,8 meses para o insucesso do tratamento (GOY et al, 2013, MICROMEDEX, 2016).

Lacuna importante desse estudo foi a não utilização de randomização com um braço comparador (GOY et al, 2013), indicador fundamental na avaliação de eficácia de uma intervenção. Com o comparador (placebo ou produto farmacológico com atividade terapêutica ou profilática conhecida), pode-se analisar o quanto a nova intervenção é segura e/ou eficaz. Um estudo clínico não controlado, portanto, é desprovido de parâmetro de comparação, o que

tende a limitar o alcance dos resultados. Associado à randomização, garante-se uma avaliação menos enviesada dos efeitos da intervenção (SOUZA, 2009).

Os resultados apresentados sugerem a eficácia da lenalidomida via oral para o tratamento de síndromes mielodisplásicas, mieloma múltiplo e linfoma de células do manto. Contudo, limitações metodológicas significativas ainda deixam em dúvida a abrangência dessa eficácia, bem como o manejo de seus sérios efeitos adversos. Alguns desfechos são conflitantes, com amplos intervalos de confiança; e os estudos examinados não foram desenhados de modo controlado e randomizado e utilizaram placebo como comparador ao invés de tratamentos bem estabelecidos, o que não permite verificar se a nova intervenção é superior em termos de eficácia e segurança, se relacionada as já existentes. Não foram encontrados estudos randomizados que avaliassem a eficácia e a segurança da lenalidomida, utilizando-se como controle seu análogo, a talidomida.

Os estudos indicam que o tratamento com lenalidomida via oral não é inferior a placebo para o tratamento de linfoma de células do manto e síndromes mielodisplásicas, com recomendação de grau “B”. É necessário destacar que todas as referências indicadas pelo *Micromedex* são de ensaios com patrocínios da Celgene[®], empresa fabricante da lenalidomida. Como observado nos estudos apresentados, falhas metodológicas importantes podem ser detectadas, o que nos faz questionar o viés da informação disponibilizada nessa base de dados, sobretudo a recomendação de grau “A” para terapia de pacientes com mieloma múltiplo. Adicionalmente, Marcia Angell (2004), afirma que a influência de empresas farmacêuticas é altamente crítica no *Micromedex Drugdex System*[®], apesar de os representantes do *Micromedex Healthcare Series* assegurarem confiabilidade e imparcialidade dos dados por ele publicados (MICROMEDEX, 2009).

Nos Estados Unidos, o *Micromedex Drugdex*[®] é reconhecido pelo Centro de Serviços para *Medicare* e *Medicaid* (*Centers for Medicare and Medicaid Services*, CMS) como um compêndio que serve de referência para a decisão sobre o pagamento de tratamentos antineoplásicos clinicamente aceitos com indicações *off label*. *Medicaid* corresponde ao programa americano em que os governos federal e estadual fornecem ajuda nos custos médicos de pessoas que tenham recursos limitados.³⁴ *Medicare* é um programa de seguro de

³⁴ <https://www.medicare.gov/your-medicare-costs/help-paying-costs/medicaid/medicaid.html>. Acesso em 30/10/16.

saúde para idosos (65 anos ou mais), pessoas com determinadas deficiências ou aquelas acometidas de insuficiência renal dependente de diálise ou transplante renal.³⁵

Em 2010, o CMS implementou novas exigências para a transparência dos processos de avaliação de terapias e identificação de potenciais conflitos de interesse, dentre elas a disponibilização em seu *site* dos critérios utilizados nas avaliações de novas terapias, divulgação de todos os participantes efetivos do desenvolvimento das recomendações do compêndio, e a apresentação de atas e registros de reunião para atender ao pedido de pagamento. Em cumprimento de tais exigências, a partir de janeiro de 2010 foram disponibilizados no *site* do *Micromedex* documentos detalhados sobre os medicamentos avaliados (USA, 2009). Diante desse cenário, pode-se inferir que *Micromedex Drugdex System*[®] chama especial atenção das grandes companhias farmacêuticas, se considerarmos o valor unitário de medicamentos pertencentes a essa classe e sua importância mercadológica.

5.2.3 Trajetória do produto nas Agências Reguladoras

A lenalidomida é fabricada pela empresa norte-americana Celgene[®] com nome comercial Revlimid[®], e obteve sua aprovação inicial pela FDA em 27/12/2005, nas doses de 5 e 10 mg, indicado para pacientes portadores de síndromes mielodisplásicas, de risco baixo ou intermediário, com deleção do cromossomo 5q, dependentes de transfusão. Em 29/06/2006, a FDA concedeu registro para a indicação de mieloma múltiplo, para uso em associação com dexametasona (FDA, 2016l). Atualmente, também já estão disponíveis nos EUA as doses de 15, 25, 2,5 e 20 mg, sendo também indicada para o tratamento de linfoma de células do manto (FDA, 2016m).

A bula aprovada pela FDA apresenta importantes advertências quanto ao uso devido aos efeitos adversos graves, como malformação congênita, quando utilizado durante a gravidez, toxicidade hematológica, tromboembolia venosa e arterial (FDA, 2016m). Estudos mais recentes também puderam identificar novos efeitos graves, como aumento da mortalidade de pacientes com leucemia linfocítica crônica devido a reações adversas cardíacas fatais, maior incidência de outras neoplasias primárias entre pacientes portadores de mieloma múltiplo, casos fatais de hepatotoxicidade, entre outros (FDA, 2016n). Por essa

³⁵ <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareGenInfo/index.html>. Acesso em 30/10/16.

razão, somente profissionais registrados no programa Revlimid REMSTM (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy* - REMS) poderiam prescrever ou dispensar o produto, visto o potencial risco de teratogenicidade, caso utilizado durante a gravidez (FDA, 2016o).

Em relação aos aspectos regulatórios do registro, a revisão da NDA da lenalidomida levou aproximadamente nove meses a partir da submissão pela empresa, tendo sido considerada prioritária. Revisão prioritária da NDA pela FDA é aplicada quando o medicamento analisado, no caso uma nova entidade molecular (*new molecular entity* - NME), apresenta evidências de avanços em eficácia e segurança para o tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma enfermidade, ou mesmo na redução/supressão de reações adversas, e possibilidade de maior adesão do paciente ao tratamento (GAVA, 2005). Nessa situação, a revisão da NDA pela Agência passa de dez para seis meses. Para o caso analisado, apesar de ser considerada prioritária, a aprovação do medicamento somente ocorreu após as exigências da FDA serem satisfeitas, sobretudo no que se refere à gestão de risco pós-comercialização (FDA, 2016m).

Comparativamente, no Brasil, o mecanismo de aceleração da avaliação da petição de registro era estabelecido pela RDC nº 37/2014, denominado priorização de análise técnica para solicitações de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica (BRASIL, 2014i), cujos critérios eram pontuados pela IN nº 03/2014, conforme relevância para a população (BRASIL, 2014j). A ANVISA adota esse mecanismo objetivando agilizar a análise técnica de produtos de interesse estratégico para a saúde, como medicamentos destinados a doenças raras, negligenciadas/emergentes/reemergentes, primeiro genérico para determinadas substâncias ativas, medicamentos integrantes de PDP e aqueles pertencentes a listas do MS, como produtos estratégicos, do Programa Nacional de Imunização ou de algum componente da AF. Sendo assim, petições de registro de medicamento ou produto biológico passam para o início da lista de análise e têm seu pedido revisado em até 75 dias (BRASIL, 2014i; 2014j). Essas RDC e IN foram revogadas, tendo sido substituídas pela Lei nº 13.411/2016 (BRASIL, 2016a).

A lenalidomida recebeu da FDA a designação de medicamento órfão para síndrome mielodisplásica e mieloma múltiplo, a qual estabelece essa classe de medicamentos como aqueles destinados ao tratamento de uma doença/condição rara, a pedido de um patrocinador. Em 1983, a Lei de Medicamentos Órfãos (*Orphan Drug Act*) definiu medicamentos órfãos como sendo aqueles que tratam doenças ou condições que acometam até 200.000 pessoas nos

Estados Unidos, apesar de tais condições patológicas afetarem muito menos pessoas (FDA, 2016o).

O *status* de medicamento órfão não exige a apresentação de todo processo padrão que comprove segurança e eficácia dos produtos, mas concede ao patrocinador incentivos para o seu desenvolvimento, incluindo créditos fiscais para testes clínicos devidamente qualificados e a isenção da taxa de utilização de medicamentos de prescrição (*Prescription Drug Product User Fee*) durante o pedido de registro, exceto quando esse pedido inclui indicação diferente da condição para a qual o medicamento foi designado (FDA, 2016p).

A EMA, por sua vez, aprovou a lenalidomida (Revlimid®) em 14/06/2007, pela via centralizada, nas doses de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg e 25 mg. Essa via é compulsória nos casos de medicamentos para uso humano com novos princípios ativos destinados ao tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*), câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas, virais e autoimunes, medicamentos órfãos, entre outros. A lenalidomida foi aprovada para o tratamento de três doenças: (a) mieloma múltiplo, em associação com dexametasona, em pacientes que já passaram por pelo menos uma terapia prévia, e pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo, não elegíveis para transplante de medula óssea (b) síndromes mielodisplásicas, e (c) linfoma de células do manto (EMA, 2016h). Sua aprovação ocorreu aproximadamente 16 meses após a submissão do pedido de registro pelo patrocinador (Celgene®), através de processo de registro padrão (EMA, 2016i). O processo padrão até a concessão de registro sanitário pela via centralizada tem previsão de conclusão de cerca de dez meses. No caso desse medicamento, sua aprovação foi mais demorada que a concedida pela FDA.

Alqahtani e colaboradores (2015) avaliaram 100 processos de revisão prioritária de novas entidades moleculares e novos produtos biológicos pela FDA, no período de 1999 a 2011, comparando com as decisões tomadas pela EMA. Os autores perceberam muitas diferenças entre as Agências, como primeira aprovação pela FDA de 87% dos medicamentos analisados e tempo de revisão significativamente menor pela FDA (9.2 ± 8.4 vs 14.6 ± 4 meses), conforme em consonância com os achados de Downing e colaboradores (2012). Outras importantes distinções entre os pareceres dessas Agências foram identificadas, como indicações (30%), restrições de uso (52%), limitações de uso (19%), limitações de resultados (28%), entre outros. Designação de medicamento órfão foi dada em 43% dos processos de

revisão prioritária pela FDA e em 33% pela EMA, diferença não estatisticamente significativa.

A lenalidomida recebeu a designação de medicamento órfão para o tratamento de mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto da Agência Europeia (EMA, 2016h), que define este tipo de medicamento como sendo aquele utilizado para o tratamento de doenças seriamente debilitantes ou que causem risco de vida, afetando menos de cinco pessoas em cada 10.000, na UE. Medicamentos órfãos também podem ser medicamentos que precisem de incentivos para seu desenvolvimento visto que, por conta de razões econômicas, dificilmente obteria investimentos (EMA, 2016i). Embora tenha recebido a designação de medicamento órfão pela FDA e pela EMA, a lenalidomida foi campeã de vendas em 2012, com USD 3,77 bilhões, mostrando ser um negócio rentável, mesmo que destinado a doenças raras (PAUMGARTTEN, 2014).

A lenalidomida é descrita pela EMA como sendo de ‘monitoramento adicional’, o quer dizer que o medicamento é monitorado mais intensamente que os demais porque há menos informação disponível sobre ele, é novo no mercado ou há dados limitados sobre sua utilização a longo prazo, e para haver certificação contínua de que os benefícios continuam superando os riscos (EMA, 2016j).

5.2.4 Histórico das compras federais de lenalidomida

No presente estudo, o Governo Federal foi responsável por 11 compras de lenalidomida 5, 10 e 25 mg, distribuídas nos anos de 2008 (1 compra), 2009 (2 compras), 2012 (2 compras) e 2013 (6 compras). Todas as aquisições desses medicamentos foram realizadas pelo Ministério da Saúde, mediante dispensa de licitação para atendimento a demandas judiciais.

Apesar de a lenalidomida ser reconhecida como opção terapêutica no Brasil em casos de falha terapêutica ou refratariedade ao tratamento de escolha para mieloma múltiplo (BRASIL, 2010f), não foi aprovada para comercialização. A petição de registro sanitário foi endereçada à ANVISA pela empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A, empresa autorizada pela Celgene® a vender esse medicamento no país, em 13/07/2010, para tratamento de mieloma múltiplo e de síndromes mielodisplásicas. Obteve como resposta o indeferimento da solicitação após aproximadamente um ano e oito meses (BRASIL, 2015c).

Mesmo com solicitação de registro indeferida, a lenalidomida foi comprada por diversos anos pelo Governo Federal, sendo mais da metade da quantidade de compras somente em 2013. As compras se deram via judicialização, o que justifica a aquisição por dispensa de licitação e preços elevados. A via judicial tem sido comumente utilizada para o acesso a medicamentos não registrados no Brasil (CHIEFFI & BARATA, 2010; PESSOA, 2012; TEODORO & CAETANO, 2016), dadas as diversas pressões anteriormente explicitadas, e a aquisição de lenalidomida é mais um exemplo claro dessas pressões.

A ANVISA decidiu por indeferir a petição, após avaliação de dados relacionados a sua segurança e eficácia apresentados pela empresa, pelo fato de os estudos realizados terem utilizado placebo como comparador, e não o tratamento disponível no Brasil desde 2005, a talidomida. Outro problema alegado foi a falta de consistência no Plano de Minimização de Riscos (PMR), considerando que os efeitos da talidomida e de seu análogo são semelhantes (BRASIL, 2015c).

A Resolução nº 466/2012 admite o uso de placebo em pesquisa clínica a fim de se avaliar a eficácia de um tratamento experimental, desde que não implique riscos e danos adicionais àqueles que fizerem uso e quando justificada uma necessidade metodológica, como em casos em que não haja disponibilidade de métodos comprovados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento, o que não é aplicável a estudos com a lenalidomida. Também como respaldo à decisão da ANVISA pelo indeferimento do registro desse medicamento, pode-se considerar a posição do CFM que, através da Resolução 1.885/2008, veda ao médico qualquer vínculo com pesquisas clínicas no Brasil que envolvam o uso de placebo, em situações que apresentem tratamento eficaz e efetivo aprovado para a doença pesquisada (CFM, 2008 *apud* FREGNANI et al, 2015).

A indústria farmacêutica, por sua vez, tem concentrado seus esforços em estudos de medicamentos de imitação (*me too*), com o intuito de garantir suas patentes, investindo cada vez menos em pesquisa que propiciem efetiva inovação farmacológica. A demonstração de superioridade de um tratamento experimental em relação ao placebo visa, por conseguinte, questões econômicas (por ser um método mais simples, rápido e barato), e regulatórias, porque agiliza muito o processo de registro nas agências reguladoras (ANGELL, 2004; FREGNANI et al, 2015).

A não aprovação da lenalidomida no Brasil envolve outros dois agravantes: o custo elevado e a segurança. Estudo de custo-efetividade mostra que os custos por tempo de vida

para tratamento de mieloma múltiplo com lenalidomida são muito superiores que os custos do regime baseado em talidomida (GARRISON, 2013 *apud* PAUMGARTTEN, 2014). Por paciente ao ano, estima-se que o tratamento com lenalidomida exceda USD 160.000, ao passo que a talidomida é produzida a baixo custo, exclusivamente por uma indústria governamental (PAUMGARTTEN, 2014).

Além disso, e apesar de sua teoricamente estrita regulação, foram identificados no país cinco casos de embriopatia em bebês associados ao uso incorreto de talidomida durante a gestação, entre os anos de 2005 e 2010, situação para a qual não se encontra justificativa. Os efeitos teratogênicos da talidomida são conhecidos há mais de 60 anos e suas formas de prevenção são mais do que conhecidas. Sabe-se que a lenalidomida tem características semelhantes à talidomida nos seus efeitos adversos, também podendo causar malformações nos membros quando administrada durante a gestação (PAUMGARTTEN, 2014). A introdução de mais análogos na vigência dessas grosseiras limitações de implementação da regulação e de suas consequências sanitárias não pode ser admitida. Por esse motivo, a ANVISA exigiu a apresentação de um PMR mais consistente.

O PMR objetiva avaliar a relação benefício/risco entre pacientes que iniciaram nova terapia, monitorando sua segurança. É uma estratégia importante no gerenciamento de riscos emergentes no período pós-comercialização de um novo medicamento, dadas as limitações dos ensaios clínicos (BOTELHO & REIS, 2015). O PMR e os Planos de Farmacovigilância (PFV) compõem o sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro de medicamentos. Esses documentos devem ser apresentados às autoridades regulatórias no momento do pedido de registro, e pode ser exigido a qualquer momento durante sua comercialização para informações adicionais (BRASIL, 2009a).

Apesar de seu indeferimento no Brasil, a lenalidomida foi listada como produto estratégico a ser objeto de propostas de PDP (BRASIL, 2017). A questão é que existe a talidomida no mercado nacional, e não há diferenças que justifiquem listá-la como produto estratégico, demonstrando explícita pressão comercial. Cabe aqui ressaltar que, em agosto de 2014, a CONITEC recomendou a ampliação do uso da talidomida para tratamento de síndrome mielodisplásica (BRASIL, 2014i).

5.2.5 Conclusão

Finalmente, por todas as razões apresentadas, conclui-se que a lenalidomida, até o

momento, é um medicamento que pode ser considerado *me too* da talidomida, sem benefícios adicionais de eficácia e com perfil de segurança inaceitável, sobretudo devido à teratogenicidade, o que faz com que sua aprovação no Brasil permaneça indeferida. Portanto, não há justificativas plausíveis – nem mesmo pela via judicial – para a aquisição governamental desse medicamento no país.

5.2.6 CASO 2: DROTRECOGINA ALFA

5.2.7 Tecnologia e indicações

Drotrecogina alfa ativada é uma serino protease com sequência idêntica de aminoácidos à da proteína C ativada humana derivada do plasma. Apresenta propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas, pró-fibrinolíticas e moduladoras da resposta sistêmica do hospedeiro a infecções graves. Era indicada para redução da mortalidade de pacientes adultos com sepse associada à disfunção orgânica, com elevado risco de morte (PROWESS, 2001; HOSAC, 2002; BERNARD et al, 2003; COCHRANE, 2005).

Nos casos de sepse, a ativação da proteína C se encontra suprimida devido à regulação negativa da trombomodulina pelas citocinas inflamatórias. Isso impede a conversão da proteína C em sua forma ativa, realizada via a associação entre trombomodulina e trombina. A administração de drotrecogina alfa promove uma ação anti-inflamatória através da inibição da produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, entre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6), associada à diminuição da adesão dos neutrófilos, mediada por selectina, ao endotélio vascular lesado (PROWESS, 2001; HOSAC, 2002; COCHRANE, 2005).

Sepse, ou Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), é caracterizada pela presença de pelo menos dois dos seguintes quadros: febre ou hipotermia (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 36^{\circ}\text{C}$), leucocitose (contagem de leucócitos $\geq 12.000 \text{ mm}^3$) ou leucopenia (contagem de leucócitos $\leq 4.000 \text{ mm}^3$), taquicardia (taxa ≥ 90 batimentos/minuto), taquipneia (frequência respiratória ≥ 20 respirações/minuto) ou hiperventilação ($\text{pCO}_2 \leq 32 \text{ mmHg}$) (HOSAC, 2002; COCHRANE, 2005).

Essa síndrome é classificada como grave quando apresenta resposta inflamatória sistêmica e coagulação disseminada decorrente do processo infeccioso, caracterizada por disfunção orgânica, hipoperfusão (manifesta-se como acidose láctica, oligúria, alteração do

estado mental) ou hipotensão (pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou uma queda ≥ 40 mmHg). Está associada à significativa morbidade e mortalidade porque pode evoluir à falência múltipla de órgãos oriunda de infecções secundárias ou agravamento do quadro ocasionado pela doença de base. A gravidade da SRIS é avaliada por meio de questionários, sendo o mais usado denominado APACHE II (*Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*), que estima a ocorrência de morte através da probabilidade de algumas complicações e desfechos para grupos de pacientes (HOSAC, 2002; COCHRANE, 2005).

A drotrecogina alfa foi o primeiro tratamento específico para SIRS. Até então, essa síndrome era manejada com medidas de suporte e tratamento da causa subjacente. Os desfechos clínicos decorrentes da utilização de drotrecogina alfa foram avaliados em dois ensaios clínicos randomizados de fase III, multicêntricos e controlados por placebo (REBRATS, 2006).

5.2.8 Evidências de eficácia e segurança segundo a literatura

O ensaio clínico PROWESS (*Recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis*) acompanhou 1690 pacientes com sepse grave, divididos em dois grupos: um grupo recebeu infusão de placebo (n=840), e outro, de drotrecogina alfa ativada 24 $\mu\text{g/kg/h}$ (n=850), durante 96 horas, tendo como desfecho primário de eficácia morte por qualquer causa. Os pacientes foram acompanhados durante 28 dias após o início da infusão ou até o óbito (PROWESS, 2001).

Nesse período, foi observada uma taxa de mortalidade de 24,7% no grupo tratado com drotrecogina alfa e de 30,8% no grupo que utilizou placebo, com risco relativo de morte de 0,8 (IC 95% entre 0,69 e 0,94) e redução absoluta no risco de morte de 6,1% (IC 95% entre 1,9 a 10,4, $p = 0,005$). Foi observada também no tratamento com esse medicamento uma redução de 19,4% no risco relativo de morte (IC 95% = 6,6-30,5) em comparação ao placebo, sugerindo um benefício significativo de 28 dias em relação à mortalidade entre pacientes com escore APACHE II alto, acima de 25 (PROWESS, 2001; MICROMEDEX, 2016).

Em relação aos efeitos adversos, o acometimento de novas infecções não teve uma diferença significativa entre os grupos de drotrecogina e placebo (25,5% e 25,1% respectivamente, $p = 0,85$), mas os pacientes que receberam o medicamento apresentaram maior incidência de sangramento grave, se comparados ao outro grupo (3,5% vs 2,0%, $p = 0,06$). No período do seguimento, dois pacientes do grupo da drotrecogina apresentaram

hemorragia intracraniana fatal durante a infusão (nos dias 1 e 4) e um do grupo do placebo (no dia 6) (PROWESS, 2001).

O PROWESS apresentou importantes limitações. A primeira consiste na exclusão de diversos grupos com alto risco de hemorragia desse estudo, como pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, cirurgia recente, trombocitopenia, uso recente de aspirina ou varfarina. Os critérios de exclusão foram alterados durante o estudo, a fim de que fossem excluídos pacientes transplantados, portadores de neoplasia ou pancreatite, mesmo que a intervenção concomitante não fosse agressiva. Portanto, a segurança do uso de drotrecogina alfa em pacientes com sepse grave e maiores riscos de complicação não foi devidamente investigada (HOSAC, 2002; REBRATS, 2006).

Outra falha considerável foi a troca da cepa de células para a síntese do medicamento durante a realização do estudo, o que pode provocar a produção de anticorpos contra essa proteína C ativada recombinante e influenciar sua eficácia. Não se observou benefício no tratamento com drotrecogina alfa produzida pela primeira cepa de células utilizada na fase inicial do estudo. Porém, com a mudança de cepa, pôde ser constatado benefício na terapêutica. Tais alterações foram realizadas na segunda metade do estudo, e por isso não é possível definir relação causal entre intervenção e efeito clínico (HOSAC, 2002; REBRATS, 2006).

O ensaio clínico ADDRESS (*Administration of drotrecogin alfa activated in early stage severe sepsis*) avaliou o perfil de segurança do tratamento de 2640 pacientes com sepse grave e baixo risco de morte (escore APACHE II inferior a 25 e apenas uma falência orgânica) com drotrecogina alfa, tendo placebo por comparador, durante um ano. Os autores não verificaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de mortalidade entre drotrecogina alfa e placebo em um ano (34,2% vs 34,0% , respectivamente; $p = 0,94$), e em 28 dias (18,5% e 17,0%, respectivamente, $p = 0,34$). Adicionalmente, foi observado ausência de benefício e importante aumento de hemorragias graves no tratamento com drotrecogina (2,4% vs 1,2% durante a infusão e 3,9% vs 2,2% durante os 28 dias de seguimento), sendo, desse modo, contra-indicada sua utilização em pacientes com sepse grave e baixo risco de morte (ADDRESS 2005).

Conforme a base de dados *Micromedex*, as evidências do tratamento com drotrecogina alfa de síndrome séptica associada à disfunção orgânica e alto risco de morte favorecem a eficácia, apesar de as conclusões dos estudos realizados serem conflitantes por

apresentarem importantes falhas metodológicas (nível de evidência de categoria B). Além disso, de acordo com a base, esse medicamento poderia ser útil nesse caso específico (força de recomendação classe IIb), caso não fosse o efeito adverso clinicamente significativo (MICROMEDEX, 2016).

5.2.9 Trajetória do produto nas Agências Reguladoras estudadas

A drotrecogina alfa era fabricada pela empresa norte-americana Lilly, com nome comercial de Xigris[®]. Sua aprovação pela FDA se deu em 21/11/2001 nas doses de 5 e 20 mg, tendo sido indicada à redução da mortalidade em pacientes adultos acometidos de sepse grave, associada à disfunção orgânica aguda e alto risco de morte. A agência reguladora dos Estados Unidos levou dois anos e sete meses para a revisão do pedido de registro pela empresa, classificado como processo padrão (*standard biologics license application* – BLA) (FDA, 2001a).

Inicialmente, a FDA se mostrou contrária à aprovação da drotrecogina alfa em adultos para a indicação sugerida, o que resultou em um maior tempo de análise dos estudos clínicos apresentados pela empresa, que seria realizada, *a priori*, em até dez meses. As razões para a demora na avaliação desse processo pela FDA se deram devido a incoerências entre a primeira e a segunda metade do ensaio PROWESS, como mudanças no produto, alterações no critério de inclusão, alterações nos desfechos, a população estudada não era representativa da sepse grave típica, em que os pacientes apresentam alguma doença de base, custo elevado e limitações no benefício do medicamento. Mesmo assim, a drotrecogina alfa foi aprovada, mediante a apresentação de diversos estudos posteriores e advertências na bula, entre elas, sobre o risco de hemorragia grave (FDA, 2001b).

Permaneceu no mercado até 25/10/2011, quando foi retirada voluntariamente do mercado norte-americano pelo fabricante por questões de segurança e falha em sua eficácia. O ensaio clínico randomizado PROWESS-SHOCK avaliou a eficácia da drotrecogina alfa em 1696 pacientes com choque séptico e demonstrou que Xigris não apresentava benefício de sobrevivência superior ao placebo em 28 ou 90 dias (taxa de mortalidade de 26,4% entre pacientes tratados com o medicamento vs 24,2% entre os que utilizaram placebo; risco relativo de 1,09 e IC 95% entre 0,92 e 1,28; $p = 0,31$) (FDA, 2016j).

A FDA tem dois mecanismos de remoção de medicamentos do mercado. O *recall*, que ocorre quando é identificada uma violação no produto não relacionada a problemas de

fabricação ou distribuição, como por exemplo adulteração, ou mesmo problemas na embalagem, produção, contaminação. O segundo mecanismo é a retirada do medicamento do mercado, que consiste na remoção de produtos do mercado por solicitação da Agência, por determinação legal ou por iniciativa da empresa, sendo esse último caso o da drotrecogina alfa. A FDA categoriza a retirada de medicamentos do mercado em três classes: I, II, III. Essas classes variam de acordo com a gravidade da situação, com maior ou menor probabilidade de seu uso ou exposição ocasionar consequências adversas graves à saúde ou morte, sendo a classe I a mais crítica (FDA, 2012).

Antes que essas medidas sejam tomadas, diversos medicamentos de prescrição recebem em seu rótulo o aviso de “*black box warnings*” (alertas na embalagem, que consiste em quadro preto em destaque) durante a fase de pós-comercialização, com o intuito de chamar a atenção tanto de prescritores quanto de usuários sobre sérios riscos associados a sua utilização, podendo inclusive ameaçar a vida (FDA, 2012). Na prática, apesar de a FDA ter conhecimento dos graves riscos que determinados medicamentos podem ocasionar, a Agência ainda permite que eles sejam comercializados. Muitas vezes, o resultado é a retirada do mercado após a exposição de inúmeros usuários e aparecimento de casos de morte, ou mesmo a não retirada. Vejamos o exemplo da rosiglitazona, aprovada em 1998 pela FDA através de processo de revisão prioritária (FDA, 2016q).

Em 2007, os Comitês Consultivos Endocrinológico e de Segurança e Gestão de Riscos da FDA apontaram à Agência a necessidade de suspensão da comercialização da rosiglitazona devido a resultados de metanálises recentes à época. Os resultados demonstravam um aumento no risco de infarto do miocárdio, angina ou morte súbita entre os pacientes portadores de diabetes tipo 2 que faziam uso da substância, se comparado a placebo, metformina ou sulfonilureias. Foram encontradas falhas nos ensaios clínicos que serviram de base para sua prematura aprovação, entre elas a utilização do desfecho substituto hemoglobina glicada em vez do desfecho clínico infarto do miocárdio. Sabe-se que alterações no nível de hemoglobina glicada é um desfecho fraco para eventos cardiovasculares do diabetes tipo 2, representando somente 5 a 15% de risco isquêmico. Evidências demonstraram significativa diminuição do percentual de hemoglobina glicada com o tratamento com rosiglitazona, se comparado a metformina e sulfonilureia, mas risco de insuficiência cardíaca e isquemia maior (ROSEN, 2007).

A despeito da recomendação do Comitê Consultivo, a FDA optou por inserir na

embalagem da rosiglitazona o aviso de “*black box warning*” e permitir a continuidade de sua comercialização nos Estados Unidos, o que acontece até hoje. A percepção do Comitê Consultivo foi a grande pressão da indústria sobre uma agência governamental, na visão de Rosen (2007) enfraquecida e subfinanciada, mesmo que a consequência fosse prejuízo aos pacientes. Na União Europeia, a rosiglitazona foi autorizada para comercialização em 2000 e, em 2006, já havia sido retirada do mercado pelas razões explicitadas (EMA, 2016l). No Brasil, esse medicamento obteve o registro de seu medicamento em março de 1999. A ANVISA, por sua vez, seguiu o exemplo da EMA, mas suspendeu sua comercialização somente em 2010 (BRASIL, 2010e).

Em 1992, o Congresso Americano aprovou a Lei de Taxa de Uso de Medicamento de Prescrição (*Prescription Drug User Fee Act* - PDUFA), que precisa ser renovada a cada cinco anos: 1992 (PDUFA I), 1997 (PDUFA II), 2002 (PDUFA III), 2007 (PDUFA IV) e 2012 (PDUFA V). O objetivo dessa Lei é cobrar taxas de empresas que produzem determinados medicamentos sintéticos e biológicos de uso humano e acelerar o processo de aprovação de medicamentos (FDA, 2015). A FDA concedeu aprovação acelerada a 35 medicamentos oncológicos para 47 novas indicações entre dezembro de 1992 e julho de 2010, mas somente 26 destas novas indicações tiveram seus benefícios clínicos confirmados pós-comercialização (BRAILLON & MENKES, 2015).

O aceleração da revisão dos processos citados tem sido associado a problemas de segurança pós-comercialização, resultando em retirada do mercado oportunizando os “*black box warnings*” (CARPENTER, ZUCKER & AVORN, 2008; FRANK et al, 2014; BRAILLON & MENKES, 2015). Casos como o da drotrecogina alfa, que levou dez anos para ser retirada do mercado norte-americano, do bevacizumab, que levou 45 meses, e da sibutramina, proibida pela FDA somente nove meses após o cancelamento de seu registro pela EMA, permitindo que mais de 160.000 prescrições fossem feitas nos Estados Unidos nesse período, mostram também a necessidade de programas acelerados de suspensão da comercialização pela FDA, a fim de evitar riscos à vida ou óbitos (BRAILLON & MENKES, 2015).

Entre 1993 e 2010, nos Estados Unidos, 17 medicamentos foram aprovados e posteriormente tiveram seus registros suspensos por questões de segurança, os quais foram responsáveis por 112 milhões de prescrições no período. A adoção de medidas que permitissem a rápida aprovação e disseminação de novos medicamentos aumentaram a

probabilidade de aprovação de medicamentos potencialmente inseguros, expondo ao perigo a vida de seus usuários, e por essa razão, precisam ser reconsideradas (SALUJA et al, 2016).

A EMA, por sua vez, aprovou a drotrecogina alfa em 22/08/2002 como produto biológico com atividade antitrombótica, indicado para o tratamento de adultos com sepse grave e aparecimento de falência de órgãos dentro de 24h. Esse medicamento foi aprovado sob circunstâncias excepcionais pela EMA um ano e sete meses após a submissão do processo de registro pela empresa. O parecer da EMA exigiu, em contrapartida, a apresentação contínua de dados durante sua permanência no mercado europeu (EMA, 2016h).

Tal mecanismo de aceleração da concessão de registro sanitário é direcionado a casos em que o requerente do registro de um determinado medicamento não é capaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança do medicamento, devido a diversos fatores, como raridade da doença, conhecimentos científicos limitados sobre o assunto ou por questões éticas referentes à coleta desses dados. Sua concessão é anualmente reavaliada através de novas informações sobre seu risco-benefício, sendo que, raramente há conclusão do processo completo, quando a aprovação se tornaria padrão (EMA, 2016h).

Em reavaliação anual do CHMP, no ano de 2007, a EMA averiguou que os resultados clínicos de eficácia do estudo PROWESS não tinham sido reproduzidos em ensaios posteriores, o que levou a Agência a solicitar à empresa responsável novo estudo clínico controlado por placebo – PROWESS-SHOCK, para maiores esclarecimentos sobre o benefício-risco do Xigris[®]. Esse novo estudo foi realizado e apresentado à EMA, que concluiu pela não eficácia do tratamento de sepse grave com drotrecogina. O fabricante, desse modo, pediu a retirada do Xigris[®] do mercado europeu em 28/11/2011, nove anos depois de sua aprovação (EMA, 2011).

A EMA e outros países da UE têm adotado, ao longo dos anos, evidências mais fortes para a tomada de decisão sobre a suspensão/cancelamento de medicamentos. Entre os anos de 2002 e 2011, 19 medicamentos foram retirados do mercado europeu por questões de segurança pela EMA e Agências nacionais da Noruega, Islândia e Liechtenstein, ou ainda pelo titular da autorização, com o tempo mediano de suspensão grande, de 23 anos. Como respaldo para essas retiradas, foram utilizadas evidências produzidas por metanálises (5/19), ensaios clínicos randomizados (12/19), estudos de caso-controle (4/19) e coorte (4/19), sendo esses precedidos em 95% (18/19) por relatos de casos. Eventos cardiovasculares, distúrbios hepáticos e problemas relacionados ao sistema nervoso central foram as principais razões para

a decisão de suspensão da comercialização desses medicamentos (MCNAUGHTON, HUET & SHAKIR, 2013).

Outro estudo, dessa vez avaliando eventos de segurança pós- comercialização de 161 medicamentos novos aprovados pela EMA, no período de 2001 a 2010, identificou 49 eventos. Devido a tais eventos de segurança, cinco medicamentos tiveram que ser retirados do mercado. Mais de 90% dos eventos foram detectados 66 meses após a aprovação. Nenhum dos sete medicamentos aprovados pelo processo de avaliação acelerada identificados recebeu notificação de segurança ou foi suspenso. Esse dado levou os autores a defenderem que a aprovação acelerada de medicamentos facilita o acesso mais rápido e de forma segura (ZEITOUN et al, 2015). Cabe ressaltar que os autores desse estudo receberam patrocínios de indústrias, as quais são as maiores beneficiárias da diminuição do tempo de aprovação de medicamentos.

Essa onda de adoção de mecanismos para agilização da concessão de registro sanitário, e até mesmo sua dispensa, também tem sido observada aqui no Brasil. O Decreto nº 8.077/2013 permite a priorização de análise do processo de registro de produtos, a exemplo dos estratégicos para o SUS, dispensa o registro de produtos utilizados em programas de saúde pública do MS e cria procedimentos simplificados que permitem a disponibilização pelo SUS em casos de sérios agravos à saúde. Obviamente, a priorização de análise para produtos classificados como estratégicos representa importante benefício ao SUS, visto a possibilidade de antecipação da disponibilização desses medicamentos.

Além disso, em 2014, a ANVISA publicou a RDC nº 60/2014, que permite o registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos a partir de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados para casos de necessidades médicas não atendidas (visando à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes). Faculta a apresentação de estudos de fase III, quando não sejam aplicáveis em determinados casos, diante de comprovação da eficácia e segurança do medicamento a partir de resultados de estudos de fase II. A dispensa de estudos clínicos de fase III pode ocorrer em casos de medicamentos voltados ao tratamento de doenças raras; por outro lado, essa antecipação da comercialização é vista pela indústria como oportunidade de ganhos, já que seu produto pode entrar no mercado sem a necessidade de realização de estudos de fase III, ou mesmo durante seu andamento.

Esses dispositivos assemelham-se, em parte, aos mecanismos de aceleração já

existentes na FDA e na EMA, e apontam o quanto nosso sistema regulatório ainda é dependente de decisões da FDA e da EMA para a aprovação e retirada do mercado.

O acesso precoce a novos medicamentos é uma questão controversa. As agências reguladoras são muitas vezes criticadas por empresas farmacêuticas e grupos de defesa de direitos dos pacientes por atrasar o acesso a novos tratamentos. Por outro lado, a agilização ou dispensa de procedimentos de avaliação pode elevar os riscos de exposição de pacientes a medicamentos ineficazes, inseguros, ou ambos.

5.2.10 Histórico de compras federais de drotrecogina alfa

A questão da drotrecogina alfa no Brasil segue a mesma tendência que as demais agências reguladoras. Esse medicamento biológico foi aprovado pela ANVISA em 02/09/2002, nas doses de 5 e 20 mg, como antitrombótico indicado para redução da mortalidade entre pacientes adultos acometidos de sepse grave. Não foi possível saber o tempo gasto pela ANVISA para a análise da solicitação do registro sanitário pela empresa fabricante porque essa informação não foi encontrada em seu *site*, ao contrário das outras Agências. Esse medicamento teve seu registro cancelado somente em 2012, quase dez anos depois de receber autorização para comercialização, a pedido do fabricante.

O Governo Federal realizou três compras de drotrecogina alfa, todas via pregão: uma compra em 2012, feita pelo Ministério da Defesa, e duas compras em 2013, executadas pelo Ministério da Educação. Mesmo depois de seu registro ter sido cancelado por questões de segurança e falha em sua eficácia, o Governo Federal conseguiu comprar esse medicamento, o que demonstra falta de respaldos científicos em suas aquisições, deficiência na disseminação de informações sobre o *status* do medicamento entre os profissionais de saúde e demora na retirada desse produto do mercado.

Moscou, Kohler & MaGahan (2016) sugerem a transparência como requisito fundamental para uma farmacogovernança eficiente no Brasil, que é definida como os instrumentos políticos e autoridade institucional para agir e implementar normas e processos que visem à promoção de interesses da sociedade em termos de segurança e proteção dos pacientes, frente a efeitos adversos de medicamentos, levando à maior responsabilização na tomada de decisões. As falhas existentes nesse processo, segundo os autores, são decorrentes de disparidades regionais no uso de instrumentos de política e distribuição de recursos para monitoramento e avaliação, perpetuação dos conflitos existentes entre os interesses industriais

e os de saúde pública e revelam a incoordenação federal e estadual de regulamentações em farmacovigilância, o que explicaria a possibilidade desse tipo de aquisição governamental.

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), edição de novembro de 2006, avaliou a drotrecogina alfa e o impacto de sua incorporação ao SUS. O boletim analisou as evidências disponíveis à época e concluiu que somente poucos pacientes teriam potencial de obter benefícios com sua utilização, já que os ensaios realizados apresentavam importante limitação na elegibilidade dos pacientes participantes, associado a significativos efeitos adversos. Adicionalmente, a incorporação da drotrecogina alfa ao tratamento de sepse grave em adultos representaria elevado impacto ao SUS, primeiramente porque ela não substituiria, mas complementaria as terapias existentes e, segundo, porque não era custo-efetiva, já que preço de mercado era muito elevado, considerando-se que seria necessário tratar 17 pacientes de alto risco durante 28 dias para evitar uma morte (REBRATS, 2006).

Apesar de tais evidências, a ANVISA permitiu a continuidade de sua comercialização no país, de onde se observa que, neste caso, a Agência brasileira não assumiu uma postura de protagonismo, cancelando seu registro. Obviamente, para tal ação, a ANVISA teria que enfrentar oposições políticas e comerciais. Com a harmonização regulatória de aspectos técnicos e científicos do registro de medicamentos e farmacovigilância determinados pela ICH, no qual o Brasil recentemente passou a integrar, já é possível observar que as agências reguladoras participantes adotam medidas integradas e ágeis de detecção e retirada de medicamentos potencialmente perigosos de seus respectivos mercados, a partir de evidências contundentes.

São escassos os estudos que avaliam os aspectos relativos à segurança de medicamentos pós-comercialização no país. Botelho e colaboradores (2016) verificaram que o tempo entre o registro e as notificações de segurança de medicamentos pós-aprovação ou retiradas do mercado brasileiro no período de 2003 a 2013 eram menores para os medicamentos que haviam passado por Avaliação de Riscos e Estratégias de Mitigação da FDA, visto que essa avaliação contribui para o julgamento dos riscos e benefícios dos medicamentos comercializados. Observaram também que 42,8% (68/159) dos medicamentos novos registrados no Brasil nesse tempo apresentaram eventos relacionados à segurança pós-aprovação, identificaram 56 alertas publicados pela ANVISA e 110 por outros países, dentre os 159 produtos incluídos no estudo. Três medicamentos (efalizumabe, lumiracoxibe e

rimonabanto) tiveram seus registros cancelados no Brasil de dois a quatro anos após os primeiros relatos de eventos relacionados à segurança, os quais também foram retirados do mercado pela EMA.

Nesse mesmo estudo, foram detectados oito medicamentos, dentre eles a drotrecogina alfa, retirados do mercado por problemas não relacionados à segurança, os quais também haviam sido cancelados em outros países. Medicamentos biológicos representaram um quarto dos novos medicamentos registrados no Brasil nesses onze anos, ocasionando mais de 30% dos eventos de segurança pós-aprovação. Por essa razão, requerem farmacovigilância mais ativa. Após sua introdução na prática clínica, em conjunto com informação limitada sobre os efeitos terapêuticos e com a complexidade dos processos de produção, constata-se crescimento na retirada desses produtos do mercado, devido a reações adversas envolvendo processos imunológicos (BOTELHO et al, 2016).

5.2.11 Conclusão

Como visto, riscos associados a medicamentos desprovidos de evidência robusta de segurança, eficácia e qualidade não são incomuns. Retiradas de medicamentos do mercado são muito mais frequentes por problemas de segurança do que por falhas de eficácia. Muito tempo pode ser levado para que um medicamento seja removido, mesmo após sua aprovação, o que consiste em uma exposição perigosa de inúmeros indivíduos. A avaliação cuidadosa, e em tempo oportuno, de novos medicamentos para aprovação inicial e para aprovações ou retiradas subsequentes visa proteger pacientes e economizar recursos importantes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram realizados o mapeamento e a caracterização de compras de medicamentos sem registro sanitário ativo na ANVISA, efetuadas pelo Governo Federal entre os anos de 2004 e 2013. Após essa etapa, foram avaliadas as evidências científicas e os aspectos regulatórios de dois casos específicos: a lenalidomida, que teve a solicitação de registro indeferida pela ANVISA, e a drotrecogina alfa ativada, medicamento retirado do mercado mundial por falha na eficácia e problemas de segurança, comparando-se com as decisões tomadas pela FDA e pela EMA.

Dentre os resultados obtidos, pode-se citar a tendência de aumento, ao longo do período estudado, da quantidade dessas compras, na sua variedade de formas farmacêuticas, princípios ativos e nos gastos relacionados. Além disso, 51% desses medicamentos obtiveram registro sanitário após compras contínuas em vários anos. Cinco dos 16 medicamentos identificados nessa categoria (registro sanitário obtido após a compra) foram incorporados ao SUS, sugerindo que diversos medicamentos sem registro são adquiridos continuamente através de demandas judiciais, recebem o registro sanitário e em seguida são inseridos na lista de medicamentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Frente a esses resultados, recomenda-se que as autoridades sanitárias permaneçam atentas no que diz respeito a essas compras, e se fortaleça para o permanente enfrentamento de assuntos políticos e econômicos a elas associados.

A jurisprudência brasileira entende a saúde como um direito fundamental e o acesso a medicamentos como um meio para a saúde. Litígios para o acesso a medicamentos e produtos de saúde garante acesso total aos demandantes. Paradoxalmente, a interpretação arbitrária desta regra pode levar à oferta de medicamentos que não tenham passado por adequada avaliação de eficácia e segurança (BIEHL et al, 2009; PEPE et al, 2010). Isto tem provado ser uma oportunidade para a indústria farmacêutica para exercer uma forte influência sobre os prescritores e organizações de pacientes, ampliando mercados para medicamentos dispendiosos, incluindo as novas formulações (PEPE et al, 2010; CHIEFI & BARATA, 2010). Há evidências de que ações judiciais levaram à incorporação de alguns novos medicamentos em listas de financiamento do governo brasileiro, mesmo sem evidência clara de eficácia, segurança, qualidade ou custo-efetividade, em comparação a terapias já disponíveis (FIGUEIREDO et al, 2014).

No Brasil, o registro sanitário ativo é um requisito fundamental para a aquisição

pública de medicamentos. Legislação específica regula o sistema público de saúde e estipula que o governo só pode fornecer medicamentos registrados nas indicações baseadas em evidências. Além disso, é vedada a distribuição e financiamento de medicamentos não registrados em todos os níveis do sistema público de saúde (BRASIL, 2011a). De modo geral, verificou-se no presente estudo que o governo brasileiro adquiriu uma variedade de medicamentos sem registro ativo, alguns dos quais foram comprados repetidas vezes, contrariando leis federais. Recentemente, as autoridades reguladoras brasileiras publicaram medidas para acelerar o processo de aprovação de medicamentos, introduzindo várias flexibilidades para sua concessão, ou mesmo sua dispensa (BRASIL, 2013a). Isto pode explicar o aumento dos medicamentos sem registro ativo nas compras de 2013. O aumento nas compras pode também resultar em concessão precoce do registro sanitário e rápida adoção pelo sistema de saúde, perpetuando o ciclo (SANTOS-PINTO, 2013).

Embora a compra de medicamentos sem registro ativo possa ser autorizada em circunstâncias excepcionais (BRASIL, 2013a), a eficácia e a segurança dos mesmos devem ser respeitadas. O volume total de compras federais de medicamentos sem registro ativo no presente estudo foi relativamente pequeno, no entanto, o evento em si deveria ter sido ainda mais raro. Além disso, o aumento em 2013 adiciona preocupação especial a este cenário. Tendo em conta os regulamentos atuais e os possíveis efeitos regionais da recente onda de aquisições de medicamentos sem registro ativo no Brasil, futuras tendências regionais em compras de medicamentos sem registro ativo devem ser analisadas, considerando-se o papel da ANVISA na América Latina (REDDY et al, 2014).

O presente estudo traz ainda uma importante inovação: a questão do aceleramento da concessão do registro sanitário adotado pela FDA e EMA, com reflexos no Brasil, como priorização de análise de processo de registro, flexibilizações para sua concessão e mesmo a isenção de registro sanitário em casos específicos, conforme disposto em legislação recente (BRASIL, 2013a; 2014a). É provável que, devido às pressões resultantes de inúmeras ações judiciais, a ANVISA tenha passado a permitir a importação de uma lista de produtos sem registro ativo. Isso mesmo apesar de todo arcabouço regulatório que proíbe o uso e comercialização de medicamentos sem registro ativo. É fundamental a avaliação de evidências científicas robustas antes de comercialização ou disponibilização de medicamentos no Brasil, o que deve ser apresentado de forma clara ao judiciário.

Por estas razões, sugerimos que o SUS adote um sistema abrangente de avaliação de

tecnologias em saúde, especialmente para os novos medicamentos de alto custo que resultaram em ações judiciais. Proporcionar o acesso a novos e dispendiosos medicamentos somente pode ser ético, em um sistema de saúde universal, se for realizada de forma lícita e racional, a fim de proteger a população e contribuir para a alocação eficiente dos recursos disponíveis. Dentre as limitações identificadas neste estudo, pode-se destacar:

(i) Os dados de compras do banco SIASG oferecem uma *proxi* do consumo de medicamentos, e não o consumo em si. Logo, esses dados não permitem uma inferência sobre sua utilização. Em outras palavras, não há como definir se o uso de cada medicamento comprado se deu conforme registrado na agência reguladora. Além disso, parte do que está registrado pode não ter sido efetivamente comprado (nem em quantidades, nem em gastos);

(ii) O banco SIASG, apesar de compreender uma ampla lista de compras federais, apresenta inconsistências em relação a algumas variáveis. Mesmo assim, ao longo dos anos, esse banco de dados tem melhorado, conforme mostrado na Figura 3, permitindo uma série de estudos sobre compras federais brasileiras;

(iii) o registro de preços não obriga a execução do contrato pela Administração Pública, ao contrário do empenho, no qual a Administração se compromete a arcar as despesas da compra. Portanto, não podemos precisar se as compras cujo objeto foi registro de preço foram efetivadas, partindo apenas das informações presentes no SIASG. Apesar das limitações enumeradas, o presente estudo teve seu objetivo alcançado, revelando importantes achados sobre a aquisição de medicamentos sem registro ativo no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, E. et al. Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 13, p. 1332–1341, 29 set. 2005.
- AITH, F. M. A.; DALLARI, S. G. Health legislation and democratic rule of law in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 10, p. 2032–2034, out. 2014.
- AITH, F., CUNHA, A.C.N., CASTELLARO, F.A.B., SOARES, D.F.L., DALLARI, S.G. Regulação de medicamentos no Brasil: desafios no contexto do mundo globalizado. In: AITH, F., DALLARI, S. (Org.). *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. 1ª ed - Editora: **Cepedisa**, p. 17, 2014.
- ALLEN JR, L.V., POPOVICH, N.G., ANSEL, H.C. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 8ª ed – Editora: **Artmed**, cap. 2 e 5, 2007.
- ALQAHTANI, S. et al. Priority review drugs approved by the FDA and the EMA: time for international regulatory harmonization of pharmaceuticals? **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 24, n. 7, p. 709–715, jul. 2015.
- ANGELL, M. *A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos*. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Editora **Record**; Rio de Janeiro: 2007.
- ARAÚJO LU, ALBUQUERQUE KT, KATO KC, SILVEIRA GS, MACIEL NR, SPÓSITO PA, et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Rev Panam Salud Publica**. 2010; 28(6):480–92.
- ARONSON, J. K. Biomarkers and surrogate endpoints. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 5, p. 491–494, maio 2005.
- AVORN, J.; KESSELHEIM, A. S. The 21st Century Cures Act — Will It Take Us Back in Time? **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 26, p. 2473–2475, 25 jun. 2015.
- BAIRD, L. G. et al. Accelerated Access to Innovative Medicines for Patients in Need. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, n. 5, p. 559–571, nov. 2014.
- BENBOUBKER, L. et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 10, p. 906–917, 4 set. 2014.
- BERMUDEZ, J.A.Z. *Acesso a Medicamentos: Direito ou Utopia?* 1ª ed – Editora: **E-Papers Serviços Editoriais**, p. 81, 2014.
- BERMUDEZ, J.A.Z., OLIVEIRA, M.A., LUIZA, V.L. *Assistência Farmacêutica*. In: GIOVANELLA, L., ESCOREL, S., LOBATO, L.V.C., NORONHA, J.C., CARVALHO, A.I. Políticas e Sistema de Saúde no Brasil. 2ª ed – Editora: **Fiocruz**, cap. 21, 2012.
- BERNARD, G. R. et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 10, p. 699–709, 8 mar. 2001a.
- BERNARD, G. R. et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 11, p. 2051–2059, nov. 2001b.
- BERNARD, G. R. et al. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. **Critical Care (London, England)**, v. 7, n. 2, p. 155–163, abr. 2003.
- BEVILACQUA, G.; FARIAS, M. R.; BLATT, C. R. Aquisição de medicamentos genéricos em município de médio porte. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 3, p. 583–589, 2011.
- BIEHL, J., et al. Judicialisation of the right to health in Brazil. **The Lancet**, v. 373, 2009.
- BOLUKBASI, F. et al. End of the barbexaclone era: an experience of treatment withdrawal. **Epileptic Disorders**, n. 3, p. 311–313, set. 2013.
- BORCHERS, A. T. et al. The history and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration.

Clinical Therapeutics, v. 29, n. 1, p. 1–16, jan. 2007.

BOTELHO, S. F. et al. Postmarketing Safety Events Relating to New Drugs Approved in Brazil Between 2003 and 2013: A Retrospective Cohort Study: *Journal of Clinical Pharmacology*. **The Journal of Clinical Pharmacology**, set. 2016.

BOTELHO, S. F.; REIS, A. M. M. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3897–3905, dez. 2015.

BRAILLON, A.; MENKES, DAVID. The FDA's new clothes? **BMJ**, p. h4897, 23 set. 2015.

BRASIL, 1946. **Decreto nº 20.397, de 14 de janeiro de 1946**. Aprova o Regulamento da indústria farmacêutica no Brasil. Disponível em < <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1940-1949/decreto-20397-14-janeiro-1946-327522-publicacaooriginal-1-pe.html>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 1958. **Decreto nº 43.702, de 09 de maio de 1958**. Altera o Decreto nº 20.397, de 14 de janeiro de 1946, que regula o funcionamento da indústria farmacêutica no Brasil. Disponível em < <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1950-1959/decreto-43702-9-maio-1958-382531-publicacaooriginal-1-pe.html>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 1973. **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. Disponível em < www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm >. Acesso em 08 out 2014.

BRASIL, 1976. **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. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm>. Acesso em 08 out 2014.

BRASIL, 1977a. **Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977**. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D79094.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 1977b. **Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977**. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 1993. **Lei Federal nº 8.666, de 21 de junho de 1993**. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8666cons.htm. Acessado em: 08 fev 2015.

BRASIL, 1994. **Decreto nº 1.094, de 23 de março, de 1994**. Dispõe sobre o Sistema de Serviços Gerais (SISG) dos órgãos civis da Administração Federal direta, das autarquias federais e fundações públicas, e dá outras providências. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D1094.htm>. Acesso em 02 abr 2015.

BRASIL, 1996a. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos Disponível em < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 1996b. **Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm>. Acesso em 10 mar 2015.

BRASIL, 1997. **Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997**. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Disponível em < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>. Acesso em 12 abr 2015.

BRASIL, 1998a. **Portaria nº 2.814, de 29 de maio de 1998**. Estabelece procedimentos a serem observados pelas empresas produtoras, importadoras, distribuidoras e do comércio farmacêutico, objetivando a comprovação, em caráter de urgência, da identidade e qualidade de medicamento, objeto de denúncia sobre possível falsificação, adulteração e fraude. Disponível em <

<http://www.diariodasleis.com.br/busca/exibmlink.php?numlink=1-92-29-1998-05-29-2814>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 1998b. **Portaria GM nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Disponível em < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html>. Acesso em 25 jan 2015.

BRASIL, 1998c. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf>. Acesso em 07 fev 2015.

BRASIL, 1999a. **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. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 1999b. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm>. Acesso em 07 fev 2015.

BRASIL, 1999c. ANVISA. **Resolução – RDC nº 391, de 09 de agosto de 1999**. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/391_99.htm>. Acesso em 05 abr 2015.

BRASIL, 2000a. ANVISA. **Resolução – RDC nº 33, de 19 de abril de 2000**. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. Disponível em < sna.saude.gov.br/legisla/...s/REP_RES_RDC_ANVS33_00vigil_s.doc>. Acesso em 10 fev 2015.

BRASIL, 2000b. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2000**, [s.d.]. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/renome01.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2014

BRASIL, 2001a. **Lei nº 10.191, de 14 de fevereiro de 2001**. Dispõe sobre a aquisição de produtos para a implementação de ações de saúde no âmbito do Ministério da Saúde. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LEIS_2001/L10191.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2001b. **Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001**. Altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2001/D3961.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2002a. **Lei nº 10.520, de 17 de julho de 2002**. Institui, no âmbito da União, Estados, Distrito Federal e Municípios, nos termos do art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, modalidade de licitação denominada pregão, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/l10520.htm>. Acesso em 12 abr 2015.

BRASIL, 2002b. **SIASG/ Comprasnet: A Tecnologia da Informação na Gestão das Compras Governamentais na Administração Pública Federal Brasileira**. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Secretaria de Logística e Tecnologia da Informação Brasília, maio 2002. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/bf_bancos/e0001896.pdf. Acessado em 15 jan 2015.

BRASIL, 2002c. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2002**, [s.d.]. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/29/Rename-2002.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2014

BRASIL, 2003. ANVISA. **Nota Técnica sobre Sulfato de Bário em Goiás**. Ministério da Saúde & ANVISA. Brasília, 18 jun 2003. Disponível em <<http://www.ANVISA.gov.br/divulga/noticias/2003/180603.htm>>. Acesso em 01 mar 2015.

BRASIL, 2003a. **Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003**. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10742.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2003b. ANVISA. **Resolução – RDC nº 901, de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)". Disponível em <www.tifnet.com.br/Resolucao%20RE%20n.%20901-03%20dissolucaosolidosorais.doc>. Acesso em 03 abr. 2015.

BRASIL, 2003c. ANVISA. **Resolução – RDC nº 133, de 14 de junho de 2003**. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Disponível em < www.natal.rn.gov.br/sms/resolucao_20030529_rdc_133.doc>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2003d. ANVISA. **Resolução – RDC nº 134, de 29 de maio de 2003**. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Disponível em < http://www.febrifar.com.br/upload/up_images/134.pdf>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2003e. ANVISA. **Resolução – RDC nº 136, de 29 de maio de 2003**. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Disponível em < <http://www.invitare.com.br/legislacao/RDC%20136%20-%20maio%202003%20-%20registro%20de%20medicamentos%20novos.pdf>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2003f. ANVISA. **Cassados os registros de produtos e a licença do Laboratório Enila**. ANVISA. Brasília, 11 jul 2003. Disponível em < http://www.ANVISA.gov.br/divulga/noticias/2003/110703_4.htm>. Acesso em 01 mar 2015.

BRASIL, 2004. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004**. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 20 maio 2004. Seção 1, p. 52.

BRASIL, 2005. **Decreto nº 5.450, de 31 de maio de 2005**. Regulamenta o pregão, na forma eletrônica, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/decreto/d5450.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2006. **Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS : orientações básicas**. [s.l.] Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2006. 56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN: 85-334-1190-1, [s.d.].

BRASIL, 2006a. ANVISA. **Resolução – RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006**. Institui a notificação simplificada de medicamentos por meio eletrônico disponível no site da ANVISA. Disponível em < <http://www.crfma.org.br/site/arquivos/legislacao/resolucoesinstrucoesnormativasdaanvisa/RDC%2014%202010.pdf>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2006b. **Portaria nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006**. Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Disponível em < http://CONITEC.gov.br/images/Legislacao/Portaria3323_27.12.2006.pdf>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2006c. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2006**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0516_M.pdf. Acessado em: 12 abr 2015.

BRASIL, 2007. **Portaria GM nº 204, de 29 de janeiro de 2007**. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Disponível em < <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0bec57004745788285e7d53fbc4c6735/Portaria+204+de+29+de+janeiro+de+2007+-+Blocos+de+Financiamento.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 12 mar 2015.

BRASIL, 2007a. ANVISA. **Resolução - RDC nº 16, de 2 de março de 2007**. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Disponível em < <http://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelinke.php?numlink=1-9-34-2007-03-02-16>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2007b. ANVISA. **Resolução – RDC nº 17, de 2 de março de 2007**. Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar. Disponível em < <http://www.crfma.org.br/site/arquivos/legislacao/resolucoesinstrucoesnormativasdaanvisa/RDC%2017%202007.pdf>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2007c. ANVISA. **Resolução – RDC nº 26, de 30 de março de 2007**. Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos. Disponível em < <http://www.cff.org.br/userfiles/3%20-%20AG%20C3%20ANCIA%20NACIONAL%20DE%20VIGILANCIA%20SANITARIA%202007%20RDC%2026%20de%202007.pdf>>. Acesso em 03 abr. 2015.

BRASIL, 2008a. ANVISA. **ANVISA cancela registro do antiinflamatório Prexige**. ANVISA. Brasília, 22 jul 2008. Disponível em < <http://www.ANVISA.gov.br/divulga/noticias/2008/220708>>. Acesso em 01 mar 2015.

BRASIL, 2008b. **Portaria nº 2587, de 31 de outubro de 2008**. Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Disponível em < ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2008/iels.out.08/iels207/U_PT-MS-GM-2587_301008.pdf>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2008c. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2008**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/renome_2008.pdf. Acessado em: 12 abr 2015.

BRASIL, 2009a. ANVISA. Resolução - **RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009**. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. Disponível em < <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3e1bf0004515f86a82cf796514d51c4/RDC+N%C2%BA+48,+DE+6+DE+OUTUBRO+DE+2009.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 06 mar 2015.

BRASIL, 2009b. **Instrução Normativa nº 03, de 28 de abril de 2009**. Dispõe sobre a atualização do Anexo I da Resolução - RDC Nº 199, de 26 de outubro de 2006, e dá outras providências. Disponível em < http://www.uberlandia.mg.gov.br/uploads/cms_b_arquivos/8214.pdf>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2009c. ANVISA. **Resolução - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009**. Dispõe sobre o Registro de Radiofármacos, [s.d.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0064_18_12_2009.pdf/fa624c8f-f395-4394-84cd-8c0f3918e9f9>. Acesso em: 23 abr. 2014

BRASIL, 2010. ANVISA. **Resolução – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em < <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/73a029004ff7e91d980efe6d6e8afaaa/RDC+N%C2%BA+55,+DE+16+DE+DEZEMBRO+DE+2010.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 03 abr. 2015.

BRASIL, 2010a. ANVISA. **Resolução - RDC nº 25, de 30 de junho de 2010**. Altera a RDC nº 58, de 5 de setembro de 2007, que dispõe sobre o aperfeiçoamento do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas e dá outras providências. Disponível em < www.crfms.org.br/download/90-rdc-no-25-de-30-de-junho-de-2010.pdf>. Acesso em 11 fev 2015.

BRASIL, 2010b. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2010**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/renome_2010.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2014

BRASIL, 2010c. **Lei nº 12.349, de 15 de dezembro, de 2010**. Altera as Leis nºs 8.666, de 21 de junho de 1993, 8.958, de 20 de dezembro de 1994, e 10.973, de 2 de dezembro de 2004; e revoga o § 1º do art. 2º da Lei nº 11.273, de 6 de fevereiro de 2006. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Lei/L12349.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2010d. Conselho Nacional de Justiça. **Recomendação nº 31, de 30 de março de 2010**. Recomenda aos Tribunais a adoção de medidas visando a melhor subsidiar os magistrados e demais operadores do direito, para assegurar maior eficiência na solução das demandas judiciais envolvendo a assistência à saúde. Disponível em < <http://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=278684>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2010e. ANVISA. **Avandia® (rosiglitazona): cancelamento do registro devido ao risco cardiovascular do medicamento**, [s.d.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_groupId=33868&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_assetEntryId=400778&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_type=content>. Acesso em: 21 nov. 2016

BRASIL, 2010f. **O uso do Bortezomibe no tratamento do Mieloma Múltiplo refratário**. Ministério da Saúde; Brasília, 2010.

BRASIL, 2011a. **Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011**. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>. Acesso em 11 nov 2014.

BRASIL, 2011b. **Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.** Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em 11 nov 2014.

BRASIL, 2011c. ANVISA. **Medicamentos tipo anfetamínicos.** <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9288030047458ad3944dd43fbc4c6735/anexo.pdf?MOD=AJPERES> S>. Acesso em 12 fev 2015.

BRASIL, 2011d. ANVISA. **Resolução – RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011.** Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd91710048acfddab5b2b7e2d0c98834/RDC_52_2011_10_de_outubro_de_2011.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2011e. **Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011.** Dispõe sobre o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do caput do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm>. Acesso em 06 dez 2014.

BRASIL, 2011f. **Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011.** Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/D7508.htm>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2012. ANVISA. **Resolução – RDC nº 64, de 28 de dezembro de 2012.** Publica a lista de Denominações comuns Brasileiras – DCB da Farmacopeia Brasileira. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0064_28_12_2012.html>. Acesso em 23 nov 2014.

BRASIL, 2012a. **Portaria nº 533, de 28 de março de 2012.** Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.html>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2012b. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2012c. **Lei nº 12.715, de 17 de setembro de 2012.** Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12715.htm>. Acesso em 30 mar 2015.

BRASIL, 2012d. ANVISA. **Orientação de serviço nº 02-2012/GGMED/ANVISA, de 20 de novembro de 2012.**, [s.d.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352852/Orienta%C3%A7%C3%A3o+de+Servi%C3%A7o+n%C2%BA+02-2012+-+GGMED,+de+20+de+novembro+de+2012/f9f9fc1c-2a96-4c3b-9516-7365bc82147a>>. Acesso em: 14 mar. 2016

BRASIL, 2013a. **Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013.** Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em 10 out 2014.

BRASIL, 2013b. **Relação nacional dos medicamentos essenciais 2013.** Ministério da Saúde, 08 ago 2013. Disponível em <portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2013/outubro/21/renome-anexos-versao-08-08-2013.pdf>. Acesso em 10 mar 2015.

BRASIL, 2013c. **Decreto nº 7.892, de 23 de janeiro de 2013.** Regulamenta o Sistema de Registro de Preços previsto no art. 15 da Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993., [s.d.]. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/Decreto/D7892.htm>. Acesso em: 22 fev. 2014

BRASIL, 2013d. **Resolução - 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, [s.d.]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html>. Acesso em: 22 fev. 2014

BRASIL, 2014a. ANVISA. **Resolução – RDC nº 8, de 28 de fevereiro de 2014**. Autorizar a importação dos medicamentos constantes na lista de medicamentos liberados em caráter excepcional destinados unicamente, a uso hospitalar ou sob prescrição médica, cuja importação esteja vinculada a uma determinada entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligadas à área de saúde, para seu uso exclusivo, não se destinando à revenda ou ao comércio. Disponível em <

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ba66ce00433dbaa5a974ab9a53009513/RDC_7_2014+%28suspens%C3%A3o_arq_temp%29.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 12 jan 2015.

BRASIL, 2014b. **Instrução Normativa nº 7, de 29 de agosto de 2014**. Altera a Instrução Normativa nº 5, de 27 de junho de 2014, que regulamenta os procedimentos administrativos básicos para realização de pesquisa de preços. Disponível em < <http://licitacoes.ufsc.br/files/2014/10/IN-SLTI-MPOG-n%C2%BA-07-2014.pdf>>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2014c. ANVISA. **Resolução – RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em < http://www.poderesauda.com.br/novosite/images/publicacoes_13.10.2014-III.pdf>. Acesso em 03 abr. 2015.

BRASIL, 2014d. ANVISA. **Resolução – RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Disponível em <portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1ea8938045d1698ea42de6d10ee53f37/rdc0058_10_10_2014.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2014e. **O que é BPS**. Brasília, 15 jan 2014. Disponível em < http://portalsaude.saude.gov.br/administrador/index.php?option=com_content&view=article&layout=edit&id=8665>. Acesso em 01 mar 2015.

BRASIL, 2014f. **Portaria nº 01, de 02 de janeiro de 2015**. Estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2014 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2012. Disponível em < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0001_02_01_2015.html>. Acesso em 12 abr. 2015.

BRASIL, 2014g. ANVISA. **Instrução Normativa nº 01, de 28 de fevereiro de 2014**. [s.d.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/int0001_28_02_2014.pdf/73203ebb-c27c-4f05-85f5-730491704d5e>. Acesso em: 14 mar. 2016b

BRASIL, 2014h. **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. [s.d.]. Disponível em: <<http://www.sgas.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/sites/105/2016/08/Portaria-199-2014-Doen%C3%A7as-raras.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2016

BRASIL, 2014i. ANVISA. **Resolução - RDC nº 37, de 16 de junho de 2014**. Dispõe sobre a priorização da análise técnica de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológicos. [s.d.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29227>>. Acesso em: 16 nov. 2016

BRASIL, 2014g. ANVISA. **Instrução Normativa - IN nº 03, de 16 de junho de 2014**. Dispõe sobre a pontuação dos critérios para a priorização da análise técnica de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológicos, [s.d.]. Disponível em: <http://www.lex.com.br/legis_25652823_INSTRUCAO_NORMATIVA_N_3_DE_16_DE_JUNHO_DE_2014.aspx>. Acesso em: 18 set. 2015

BRASIL, 2014i. CONITEC. **Talidomida para tratamento da Síndrome Mielodisplásica**. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Relatorio_Talidomida_para_MDS_FINAL.pdf. Acesso em 10 fev 2017.

BRASIL, 2015a. **Lei nº 13.097, de 19 de janeiro de 2015**. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Lei/L13097.htm>. Acesso em 15 fev 2015.

BRASIL, 2015b. ANVISA. **Medidas sanitárias**. Disponível em <http://portal.ANVISA.gov.br/wps/portal/ANVISA/ANVISA/posuso/fiscalizacao!/ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9M>

SSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwN_Dz8DA09_c19vrwAXAwNLY_2CbEdFAOyiRa4!/?1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/ANVISA+portal/ANVISA/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/fiscalizacao/assunto+de+interesse/conheca+a+fiscalizacao/medidas+sanitarias>. Acesso em 01 mar 2015.

BRASIL, 2015c. ANVISA. **Nota sobre indeferimento da Lenalidomida**, [s.d.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-sobre-indeferimento-da-lenalidomida/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR>. Acesso em: 27 out. 2016

BRASIL, 2016a. **Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016**. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, entre outros. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/L13411.htm. Acesso em 15 fev 2017.

BRASIL, 2016b. CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Câmara amplia prazos para Anvisa conceder registro de medicamentos**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/camaranoticias/noticias/SAUDE/519454-CAMARA-AMPLIA-PAZOS-PARA-ANVISA-CONCEDER-REGISTRO-DE-MEDICAMENTOS.html>>. Acesso em: 22 dez. 2016

BRASIL, 2017. **Portaria MS nº 252, de 26 de janeiro de 2017**. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/images/portarias/janeiro2017/dia30/portaria252.pdf>. Acesso em 10 fev 2017.

CAETANO, R. Avaliação de Tecnologias em Saúde. In: OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S., LUIZA, V.L., CASTILHO, S.R., OLIVEIRA, M.A., JARAMILLO, N.M. (Org.). *Assistência Farmacêutica – Gestão e Prática para Profissionais da Saúde*. 1ª ed – Editora: **Fiocruz**, cap. 15, 2014.

CALAIS, G.S.P., CALDEIRA, T.R., GUIOTI, C.O. Regulação Econômica. In: VIEIRA, F.P., REDIGUIERI C.F., REDIGUIERI C.F. (Org.). *A Regulação de Medicamentos no Brasil*. 1ª ed – Editora: **Artmed**, cap. 31, 2013.

CAMARGO JR, K. R. As armadilhas da “concepção positiva de saúde”. **PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 76(1):63-76, 2007.

CAMARGO JR, K. R. Medicalização, farmacologização e imperialismo sanitário. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 29 (5):844-846, 2013.

CARIAS, C.M., VIEIRA, F. S., GIORDANO, C.V., ZUCCHI, P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Rev Saude Publica**, 45, 2, 233-40. 2011.

CARPENTER, D.; ZUCKER, E. J.; AVORN, J. Drug-Review Deadlines and Safety Problems. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 13, p. 1354–1361, 27 mar. 2008.

CARVALHO, R.G. Compras públicas X compras privadas: o que os dados da aquisição de medicamentos nos dizem? [Dissertação de Mestrado]. **Fundação Getúlio Vargas, Escola de Pós-Graduação em Economia**. 2012.

CENTRO COCHRANE DO BRASIL, 2005. **Drotrecogina para tratamento de sepsis grave**, [s.d.]. Disponível em: <<portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?anexo=550&est>>. Acesso em: 27 nov. 2016

CHAVES, G. C.; VIEIRA, M. F.; REIS, R. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. **SUR—Revista Internacional de Direitos Humanos**, p. 170–198, 2008.

CHIEFFI, A. L. BARATA, R. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n.8, p. 1839-1849, 2009.

CHIEFFI, A.L., BARATA, R.C. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. **Rev Saude Publica**, 44, 3, 421-9. 2010.

COELHO, M.M. Ensaios Farmacológicos Pré-Clínicos. In: GOMES, M.J.V.M., REIS, A.M.M. (Org.). *Ciências Farmacêuticas – Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar* 1ª ed – Editora: **Atheneu**, cap. 2, 2003.

COELI, C.M., RAMOS, M., BOKEHI, J.R. Sistemas de Informação em Saúde. In: OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S., LUIZA, V.L., CASTILHO, S.R., OLIVEIRA, M.A., JARAMILLO, N.M. (Org.). *Assistência Farmacêutica – Gestão e Prática para Profissionais da Saúde*. 1ª ed – Editora: **Fiocruz**, cap. 17, 2014.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM), 2008. **RESOLUÇÃO CFM N º 1.885/2008. É vedado ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido.**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/cfm/2008/1885_2008.htm>. Acesso em: 28 nov. 2016

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM), 2014. **Resolução nº 2.113, de 16 de dezembro de 2014.**

Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Disponível em < <http://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=278684>>. Acesso em 12 abr. 2015.

COSTA, E.A. Regulação e Vigilância Sanitária para a Proteção da Saúde. In: VIEIRA, F.P., REDIGUIERI C.F., REDIGUIERI C.F. (Org.). *A Regulação de Medicamentos no Brasil*. 1ª ed – Editora: Artmed, cap. 1, 2013.

COSTA, R. D. F. DA et al. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 12, p. 3827–3838, dez. 2015.

DENIS, A. et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*, v. 97, n. 2-3, p. 173–179, out. 2010.

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, mar. 2012.

DOWNING, N. S. et al. Regulatory Review of Novel Therapeutics — Comparison of Three Regulatory Agencies. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 24, p. 2284–2293, 14 jun. 2012.

EMA, 2010. **European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>. Acesso em: 25 ago. 2016

EMA, 2011. **Xigris (drotrecogin alfa (activated)) to be withdrawn due to lack of efficacy**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/10/news_detail_001373.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>. Acesso em: 28 nov. 2016

EMA, 2016a. **About us**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=>>. Acesso em: 4 mar. 2016

EMA, 2016b. **Committees, working parties and other groups**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000217.jsp&mid=>>. Acesso em: 4 mar. 2016

EMA, 2016c. **Authorisation of medicines**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp>. Acesso em: 4 mar. 2016

EMA, 2016d. **Generic medicines**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580514d5c>. Acesso em: 4 mar. 2016

EMA, 2016e. **Similar-biological-medicine applications: questions and answers**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000529.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0b>. Acesso em: 17 abr. 2016

EMA, 2016f. **Conditional marketing authorisation**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp>. Acesso em: 17 abr. 2016

EMA, 2016g. **EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004018.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2016

EMA, 2016h. **BACKGROUND INFORMATION ON THE PROCEDURE -Revlimid**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000717/WC500056023.pdf>. Acesso em: 25 out. 2016

EMA, 2016i. **Revlimid**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 26 out. 2016

EMA, 2016j. **Medicines under additional monitoring**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff>. Acesso em: 27 out. 2016

EMA, 2016l. **Avandia**, [s.d.]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000268/human_med_000662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 28 nov. 2016

FDA, 2001a. **Letter Drotrecogin alfa (activated)**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/UCM113432.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2016

FDA, 2001b. **FDA CLINICAL REVIEW**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/UCM113441.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2016

FDA, 2012. **A guide to drug safety terms at FDA**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM107976.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2016

FDA, 2013. **FDA Drug Safety Communication: FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm376389.htm>>. Acesso em: 11 out. 2016

FDA, 2015. **PDUFA Legislation and Background**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm144411.htm>>. Acesso em: 28 nov. 2016

FDA, 2016a. **History**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016b. **HHS Agencies & Offices**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.hhs.gov/about/agencies/hhs-agencies-and-offices/index.html>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016c. **FDA Organization**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016d. **About the Center for Drug Evaluation and Research**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/default.htm>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016e. **About the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/default.htm>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016f. **Investigational New Drug (IND) Application**, [s.d.]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplicatio>

ns/investigationalnewdrugindapplication/default.htm>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016g. **Abbreviated New Drug Application (ANDA): Generics**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016h. **Information on Biosimilars**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016i. **Fast Track**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>>. Acesso em: 8 mar. 2016

FDA, 2016j. **FDA Drug Safety Communication: Voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa (activated)] due to failure to show a survival benefit**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277114.htm>>. Acesso em: 25 ago. 2016

FDA, 2016l. **Letter lenalidomide**, [s.d.]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021880rev2.pdf>. Acesso em: 22 out. 2016

FDA, 2016m. **Revlimid label**, [s.d.]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021880lbl.pdf>. Acesso em: 22 out. 2016

FDA, 2016n. **Lenalidomide label**, [s.d.]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021880s041lbl.pdf>. Acesso em: 22 out. 2016

FDA, 2016o. **Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2016

FDA, 2016p. **Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/howtoapplyfororphanproductdesignation/default.htm>>. Acesso em: 23 out. 2016

FDA, 2016q. **Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021071>>. Acesso em: 28 nov. 2016

FENAUX, P. et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. **Blood**, v. 118, n. 14, p. 3765–3776, 6 out. 2011.

FENDRICH, M. The Medicalization of Society: On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 19, p. 2081–2082, 8 maio 2008.

FERNANDES, C. C. C. Sistemas de compras eletrônicas e sua aplicação à administração pública: o caso do SIASG/Comprasnet. [Dissertação]. **Fundação Getúlio Vargas**. 2003.

FIGUEIREDO T.A., PEPE, V.L.E., OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 20 [1]: 101-118, 2010.

FIGUEIREDO, T. A. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: A aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão. [Dissertação]. Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz** 2010.

FIGUEIREDO, T. A.; SCHRAMM, J. M. DE A.; PEPE, V. L. E. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 11, p. 2344–2356, 11PY - 2014 2014.

FRANK, C. et al. Era Of Faster FDA Drug Approval Has Also Seen Increased Black-Box Warnings And Market Withdrawals. **Health Affairs**, v. 33, n. 8, p. 1453–1459, 1 ago. 2014.

FREGNANI, J. H. T. G. et al. Eficácia do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos decisórios. **Revista Bioética**, v. 23, n. 3, p. 456–467, dez. 2015.

GADELHA, C.A.G., MALDONADO, J.M.S.V., COSTA, L.S. O Complexo Produtivo da Saúde e sua Relação com o Desenvolvimento: um olhar sobre a dinâmica da inovação em saúde. In: GIOVANELLA, L., ESCOREL, S., LOBATO, L.V.C., NORONHA, J.C., CARVALHO, A.I. *Políticas e Sistema de Saúde no Brasil*. 2ª ed – Editora: **Fiocruz**, cap. 7, 2012.

GARRISON, L. P. et al. The Cost-Effectiveness of Initial Treatment of Multiple Myeloma in the U.S. With Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Versus Thalidomide Plus Melphalan and Prednisone or Lenalidomide Plus Melphalan and Prednisone With Continuous Lenalidomide Maintenance Treatment. **The Oncologist**, v. 18, n. 1, p. 27–36, 1 jan. 2013.

GAVA, C. M. Registro sanitário de medicamentos novos. As normas legais e uma análise do mercado brasileiro. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz**, 2005.

GAVA, C. M.; BERMUDEZ, J. A. Z.; PEPE, V. L. E. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? **Ciênc. saúde coletiva**, v. 15, n. supl.3, p. 3403–3412, 2010.

GOMES, V. S.; AMADOR, T. A. Studies published in indexed journals on lawsuits for medicines in Brazil: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 3, p. 451–462, mar. 2015.

GOY, A. et al. Single-Agent Lenalidomide in Patients With Mantle-Cell Lymphoma Who Relapsed or Progressed After or Were Refractory to Bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 29, p. 3688–3695, 10 out. 2013.

GULÁCSI, L.; BONCZ, I.; DRUMMOND, M. Issues for countries considering introducing the “fourth hurdle”: the case of Hungary. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 20, n. 03, p. 337–341, 2004.

HARMSSEN, S. M.; CHANG, Y.-H. H.; HATTRUP, S. J. Simple Moving Average: A Method of Reporting Evolving Complication Rates. **Orthopedics**, v. 39, n. 5, p. e869–e876, 1 set. 2016.

HARTMANN, M.; MAYER-NICOLAI, C.; PFAFF, O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 87, n. 2, p. 112–121, ago. 2013.

HOSAC, A. M. Drotrecogin alfa (activated): the first FDA-approved treatment for severe sepsis. **Proceedings (Baylor University Medical Center)**, v. 15, n. 2, p. 224–227, abr. 2002.

INTERFARMA. **Por que o brasileiro recorre à Justiça para adquirir medicamentos?**, 2016. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/101-por-que-o-brasileiro-vai-a-justiaa-em-busca-de-medicamentos-site.pdf>>

KORNIS, G. E. M., BRAGA, M.H., FAGUNDES, M. PAULA, P.A. B. A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. **Physis** [online]. 2011, vol.21, n.3, pp. 1077-1102. ISSN 0103-7331.

KRAUSS-SILVA, L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciênc. saúde coletiva**. v.8, n.2, Rio de Janeiro, 2003.

LATERRE, P.-F. et al. ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: One-year safety and efficacy evaluation*: **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 6, p. 1457–1463, jun. 2007.

LEFÈVRE, F. A função simbólica dos medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 17, n. 6, p. 500–503, 1983.

LEFÈVRE, F. O medicamento como mercadoria simbólica. [São Paulo]: **Cortez Editora**, 1991.

LIGHT, D. W.; LEXCHIN, J. The FDA’s new clothes. **BMJ**, p. h4897, 23 set. 2015.

- LIMA, E. C., SANDES, V. S., CAETANO, R., OSORIO-DE-CASTRO, C. G. Incorporação e gasto com medicamentos de relevância financeira em hospital universitário de alta complexidade **Cad. saúde colet.**, 18, 2010.
- LUCCHESI, G. Sistema nacional de vigilância sanitária de medicamentos. In: BONFIM, J. R. A.; MERCUCI, V. L. (Org.). A construção da política de medicamentos. São Paulo: **Hucitec**, 1997.
- LUCCHESI, G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil. [Tese de Doutorado], Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz**. 2001.
- LUCCHESI, G. Descentralização e modelo sistêmico: o caso da vigilância sanitária. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. Supl 2, p. 3020–3026, 2010.
- LUIZA, V. L., DE CASTRO, C. G. S. O., NUNES, J. M. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade–custo. **Cad. Saúde Pública**, v. 15, n. 4, p. 769–776, 1999.
- LUO, J. et al. Antiretroviral drug expenditure, pricing and judicial demand: an analysis of federal procurement data in Brazil from 2004–2011. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, dez. 2014.
- MACHADO, C. V.; LIMA, L. D. DE; ANDRADE, C. L. T. DE. Federal funding of health policy in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. 187–200, jan. 2014.
- MACHADO, M. A. et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. **Revista da Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, 3, 590-598. 2011.
- MARÍN N., LUIZA V.L., OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S., MACHADO-DOS-SANTOS S., Org. *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. Organización Panamericana de la Salud. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**; 2003.
- MARQUES, S. B.; DALLARI, S. G. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, n.41, v.1, p.101 – 107, 2007.
- MCNAUGHTON, R.; HUET, G.; SHAKIR, S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. **BMJ Open**, v. 4, n. 1, p. e004221, jan. 2014.
- MELAMED, C.; PIOLA, S. F.; INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (BRÉSIL) (EDS.). Políticas públicas e financiamento federal do Sistema Único de Saúde. Brasília: **Ipea**, 2011.
- MESSEDER, A. M.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n.2, p.525-534, 2005.
- MICROMEDEX, 2010. **Compendia Transparency**, [s.d.]. Disponível em: <<https://micromedex.com/compendia>>. Acesso em: 27 out. 2016
- MIRANDA, E. S. et al. Disponibilidade no setor público e preços no setor privado: um perfil de medicamentos genéricos em diferentes regiões do Brasil. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 10, p. 2147–58, 2009.
- MOSCOU, K.; KOHLER, J. C.; MAGAHAN, A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 9, n. 1, dez. 2016.
- NELLY, M. ET AL; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.
- NISHIOKA, S. A. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. **Prática Hospitalar**, ano VIII, n. 45, p 13-17, 2006.
- NISSEN, S. E.; WOLSKI, K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p. 2457–2471, 14 jun. 2007.
- NOVOA, P. C. R. O que muda na Ética em Pesquisa no Brasil: resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 1, p. vii–vix, mar. 2014.
- OLIVEIRA, M.A., BERMUDEZ, J.A.Z., OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. *Assistência Farmacêutica e Acesso a Medicamentos*. 20ª ed – **Editora: Fiocruz**, cap. 2, 2007, 110p.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. (coord.). *Estudos de utilização de medicamentos – Noções Básicas*. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**, 2000, 92p.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; CAETANO, R.; PEPE, V. L. E. The 21st Century Cures Act: can the regulatory framework survive the “cures”? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 9, p. 1807–1810, set. 2015.

PAUMGARTTEN, F. J. R. Thalidomide and its analogues: comparative clinical efficacy and safety, and cost-effectiveness. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 4, p. 684–686, abr. 2014.

PAUMGARTTEN, F.J.R., NASCIMENTO, A.C. Regulação Sanitária de Medicamentos. In: OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S., LUIZA, V.L., CASTILHO, S.R., OLIVEIRA, M.A., JARAMILLO, N.M. (Org.). *Assistência Farmacêutica – Gestão e Prática para Profissionais da Saúde*. 1ª ed – **Editora: Fiocruz**, cap. 15, 2014.

PENSABENE & GREGORY, 2013. **Hatch-Waxman Act: Overview** Practical Law Publishing Limited and Practical Law Company, Inc., , [s.d.]. Disponível em: <http://www.fitzpatrickcella.com/wp-content/uploads/Hatch-Waxman%20Act%20Overview%20pensabene_dgregory.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2016

PEPE, V. L. E. *et al.* A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15, 5, 2405-2414. 2010.

PEREIRA, J. R., SANTOS, R. I., NASCIMENTO JUNIOR, J. M., SCHENKEL, E. P. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15:3551-3560, 2010.

PERRONI, O.A.B. Suspensão cautelar e cancelamento de registro de medicamentos: garantias constitucionais ao direito à saúde. **Revista Direito Sanitário**, vol 3, n. 3, nov 2002.

PESSOA, H. R. Decisões judiciais para fornecer medicamentos sem registro na ANVISA. **Jus Navigandi**, Teresina, ano 17, nº 3134, 30 jan 2012. Disponível em: <<http://jus.com.br/artigos/20982>>. Acesso em: 8 mar 2015.

PETRAMALE, C. A. **Nota de Esclarecimento à Interfarma**, [s.d.]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/pdf/Esclarecimentos_Interfarma.pdf>. Acesso em: 22 dez. 2016

PRASANTH, K. S. A política regulatória de medicamentos na Índia: perspectivas legais, marco institucional, ensaios clínicos e harmonização In: AITH, F., DALLARI, S. (Org.). *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. 1ª ed - **Editora: Cepedisa**, p. 121, 2014.

PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015a. **Marketing authorisation flexibilities that enable early access to medicines should only respond to true unmet medical needs and must protect patients' safety**, [s.d.]. Disponível em: <http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20150930_ResponseEMAconditionalApproval.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2016

PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015b. **A PRIME example of how EMA is pushing for accelerated market approvals, but at what cost for patients?** Disponível em: <<http://english.prescrire.org/en/79/207/46302/4664/4089/SubReportDetails.aspx>>. Acesso em: 25 mar. 2016

PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2016. **Towards better patient care: drugs to avoid in 2016**. v. 36, n. 388, p. 138–146, [s.d.]. Disponível em: <http://english.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/DrugsToAvoid_2016update.pdf>.

PUTZEIST, M. Marketing authorisation of new medicines in the EU: towards evidence-based improvement = Markttoelating van nieuwe geneesmiddelen in de EU. **Thesis Utrecht University**, 2013.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., MOORE, P.K. *Farmacologia*. 5ª ed – **Editora: Elsevier**, cap. 7, 2004.

RAWLINS, M.D. Crossing the fourth hurdle. **Brithish J. Clin. Pharmacology**, 73, 855-860, 2012.

REBRATS, 2006. Alfadrotrecogina para o tratamento de sepse grave. **BRATS**. Ano I, nº 02. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Brats/2006_mes11_brats_02.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2016

REDDY ML, VAMSEEDHARNAIK B, et al. Latin American Pharmaceutical Regulatory Environment – Review article. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences**. 3, p. 122–131, 2014.

REDIGUIERI, C.F., DIAS, A.P., GRADIM, M.M. Registro de Medicamentos Novos. In: VIEIRA, F.P., REDIGUIERI C.F., REDIGUIERI C.F. (Org.). *A Regulação de Medicamentos no Brasil*. 1ª ed – **Editora: Artmed**, cap. 2, 2013.

REDIGUIERI, C.F., SOARES, K., CARRIJO, K.M. Bioisecção. In: VIEIRA, F.P., REDIGUIERI C.F., REDIGUIERI C.F. (Org.). *A Regulação de Medicamentos no Brasil*. 1ª ed – **Editora: Artmed**, cap. 19, 2013.

REDIGUIERI, C.F., SOUSA, V.D. Estudos de Bioequivalência. In: VIEIRA, F.P., REDIGUIERI C.F., REDIGUIERI C.F. (Org.). *A Regulação de Medicamentos no Brasil*. 1ª ed – **Editora: Artmed**, cap. 17, 2013.

REIS, A.M.M., MAGGI, A.R.S. Pesquisa Clínica com Medicamentos. In: GOMES, M.J.V.M., REIS, A.M.M. *Ciências Farmacêuticas – Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar* (Org.). 1ª ed – **Editora: Atheneu**, cap. 28, 2003.

REVEIZ L, CHAPMAN E, TORRES R, FITZGERALD JF, MENDOZA A, BOLIS M, ET AL. Litigios por derecho a la salud en tres países de América Latina: revisión sistemática de la literatura. **Rev Salud Publica**. v. 33, n. 3, p. 213–22, 2013.

ROCHA, D.B., MELO, S.R.O., CASTELO BRANCO, T.A.C.L. Registro de Medicamentos Genéricos e Similares. In: VIEIRA, F.P., REDIGUIERI C.F., REDIGUIERI C.F. (Org.). *A Regulação de Medicamentos no Brasil*. 1ª ed – **Editora: Artmed**, cap. 3, 2013.

ROSA, M.B., GOMES, M.J.V.M., REIS, A.M.M. Abastecimento e Gerenciamento de Materiais. In: GOMES, M.J.V.M., REIS, A.M.M. (Org.). *Ciências Farmacêuticas – Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1ª ed – **Editora: Atheneu**, cap. 21, 2003.

ROSEN, C. J. The Rosiglitazone Story — Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 9, p. 844–846, 30 ago. 2007.

SAID, D.M.P. O registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: **INCQS/Fiocruz**, 2004.

SALUJA, S. et al. Unsafe Drugs Were Prescribed More Than One Hundred Million Times in the United States Before Being Recalled. **International Journal of Health Services**, v. 46, n. 3, p. 523–530, jul. 2016.

SANT’ANA, J. M. B. et al. Racionalidade terapêutica: elementos médico-sanitários nas demandas judiciais de medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 714-721. 2011.

SANTOS-PINTO, C. D. B. O Programa Farmácia Popular do Brasil: modelo, cobertura e utilização frente à Política Nacional de Medicamentos. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz** 2008.

SANTOS-PINTO, C.D.B., VENTURA, M., PEPE, V.L.E, OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. Novos delineamentos da Assistência Farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 6, p. 1056–1058, 2013.

SARTORI JUNIOR, D. et al. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2717–2728, out. 2012.

SARTÓRIO, M. J. Política de medicamentos excepcionais no Espírito Santo: a questão da judicialização da demanda. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: **Programa de Pósgraduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS**; 2004.

SCHENKEL, E.P.; MENGUE, S.S.; PETROVICK, P.R. (org) Cuidados com os medicamentos. 5ª ed. rev., Florianópolis: **Ed. da UFSC**, 2012. 256 p. ISBN 978-85-328-0596-6.

SCOPEL, C. T.; CHAVES, G. C. Indução de endividamento hospitalar na compra de medicamento em situação de monopólio: o caso do mesilato de imatinibe. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 3, p. 575–585, mar. 2015.

SENDEROWICZ, A. M.; PFAFF, O. Similarities and Differences in the Oncology Drug Approval Process between FDA and European Union with Emphasis on In Vitro Companion Diagnostics. **Clinical Cancer**

Research, v. 20, n. 6, p. 1445–1452, 15 mar. 2014.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: Bases Históricas, Conceituais e Operacionais. In: GOMES, M.J.V.M., REIS, A.M.M. (Org.). *Ciências Farmacêuticas – Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar* 1ª ed – **Editora: Atheneu**, cap. 6, 2003.

SILVA CF, SILVA MV, OSORIO-DE-CASTRO CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 39, n. 3, p. 149–56, 2016.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 8, n. 2, p. 501–20, 2003.

SYED, Y. Y.; SCOTT, L. J. Lenalidomide: A Review of its Use in Patients with Transfusion-Dependent Anaemia due to Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome Associated with 5q Chromosome Deletion. **Drugs**, v. 73, n. 11, p. 1183–1196, jul. 2013.

TAYLOR, R. S. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. **BMJ**, v. 329, n. 7472, p. 972–975, 23 out. 2004.

TELES, A. S.; COELHO, T. C. B. Gasto público federal com medicamentos em uma macrorregião de saúde. **Cad. saúde colet**, v. 19, n. 3, 2011.

TRINDADE, E. A incorporação de novas tecnologias nos serviços de saúde: o desafio da análise dos fatores em jogo Adoption of new technologies by health services: the challenge of analyzing relevant factors. **Cad. saúde publica**, v. 24, n. 5, p. 951–964, 2008.

USA, 2009. **Centers for Medicare & Medicaid Services**, [s.d.]. Disponível em: <<http://edocket.access.gpo.gov/2009/pdf/E9-26502.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2016

USA, 2015. **H.R.6 – 21st Century Cures Act**, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/6>>. Acesso em: 10 set. 2016

VIDOTTI, C.C.F. Medicamentos novos e as necessidades do Sistema Único de Saúde : políticas públicas para pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil. [Tese de Doutorado]. **Universidade de Brasília**. 2007.

VIDOTTI, C. C. F.; CASTRO, L. L. C. DE; CALIL, S. S. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 24, n. 1, p. 36–45, jul. 2008.

VIEIRA, F. S. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 27, n. 2, p. 149, 2010.

VIEIRA, F. S., ZUCCHI, P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, n. 41, v.2, p.214 -222, 2007.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Financiamento da assistência farmacêutica no sistema único de saúde. **Saúde e Sociedade**, v. 22, n. 1, p. 73–84, 2013.

WANNMACHER, L. Quanto é evidente a evidência na saúde. Uso Racional de Medicamentos–Temas selecionados. **OPAS**, v. 3, n. 5, 2006.

WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). **ATC/DDD INDEX 2015**. Disponível em: <www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 26 out 2016.

WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). **CLASSIFICATIONS**. [s.d.]. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/index.html>>. Acesso em: 25 ago. 2016

WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). **ESSENCIAL MEDICINES**. Disponível em: <www.who.int/topics/essential_medicines/en/>. Acesso em 12 fev 2015.

YANG, B. et al. Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e64354, 14 maio 2013.

ZEITOUN, J.-D. et al. Regulatory review time and post-market safety events for novel medicines approved by the EMA between 2001 and 2010: a cross-sectional study: Regulatory review time and post-market safety events

in the EU. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 716–726, out. 2015.

ZHU, Y. X.; KORTUEM, K. M.; STEWART, A. K. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 54, n. 4, p. 683–687, abr. 2013.

ZILLER, H.M. Mudança Institucional no Governo: compras públicas de medicamentos no município de Brusque. [Dissertação de Mestrado]. **Universidade de Brasília**. 2012.

APÊNDICE A – ARTIGO 1

O caso da fosfoetanolamina sintética e a preocupante flexibilização das normas sanitárias no Brasil

Esse comentário na Revista *Physis* corresponde a um trabalho paralelo aos resultados dessa Tese. Decidimos escrever sobre o caso da fosfoetanolamina sintética por se tratar de um medicamento não registrado no Brasil e que, apesar de não estar presente no banco SIASG no período estudado, sua utilização precoce envolve graves riscos sanitários, em detrimento de todo arcabouço regulatório sobre registro de medicamentos em vigor no país. Não há comprovações de segurança, sequer de eficácia, mas com a midiaticização do caso e grande quantidade de ações judiciais pleiteando esse medicamento, tornou-se um ‘fenômeno’ importante a ser estudado.

APÊNDICE A – ARTIGO 1

Comentário

O caso da fosfoetanolamina sintética e a preocupante flexibilização das normas sanitárias no Brasil| ¹ Cristiane Roberta dos Santos Teodoro, ² Rosângela Caetano |¹ Departamento de Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro-RJ, Brasil (criss_teodoro@yahoo.com.br).² Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil (caetano.r@gmail.com).

Recebido em: 23/06/2016

Aprovado em: 01/07/2016

Há exatos 40 anos, a Lei nº 6.360 estabelecia o registro como pilar que antecede a utilização e comercialização de medicamentos no país, trazendo ao âmbito sanitário a necessidade de comprovações científicas de segurança, eficácia e qualidade dos produtos candidatos ao ingresso no mercado farmacêutico (BrasiL, 1976).

O cenário regulatório atual, não obstante, tem mostrado alguns retrocessos. O episódio recente da autorização do uso no Brasil da substância fosfoetanolamina sintética (FOs), para o tratamento de pacientes com neoplasias malignas (BrasiL, 2016), tem explicitado a vulnerabilidade regulatória a que o país está submetido. a FOs é classificada pela agência Nacional de Vigilância sanitária (anvisa) como medicamento, por ser tecnicamente elaborada e supostamente possuir propriedade terapêutica, ainda não aprovada para comercialização e uso no país. a discussão que envolveu recentemente essa substância é pautada na obtenção de medicamentos novos e não plenamente testados em pacientes com doenças terminais ou gravemente debilitantes.

É válido salientar a atribuição da anvisa de “promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária” (BrasiL, 1999). Por essa razão, a agência deve seguir procedimentos internacionalmente harmonizados, objetivando o cumprimento de exigências técnico-científicas para a aprovação de medicamentos, dentro de padrões éticos.

No entanto, o uso da FOs seguiu caminho diverso do preconizado. Partindo de ensaios pré-clínicos preliminares aparentemente favoráveis à substância, o pesquisador responsável decidiu, de forma independente, encapsulá-la e distribuí-la a pacientes voluntários com diversos tipos de neoplasias, por anos, mesmo sem monitoramento sistemático de eficácia/efeitos adversos, e sem a ciência da Universidade de São Paulo (USP) ou anuência da ANVISA. adicionalmente, a entidade responsável pela produção da FOs era um laboratório de química analítica, não certificado por órgãos sanitários para a produção de medicamentos (USP, 2015).

Baseados na perspectiva sanitária, surgem alguns questionamentos: como um laboratório não credenciado junto às autoridades sanitárias consegue por tanto tempo manter a produção e distribuição não autorizada de uma substância? Por que a USP não foi acionada para discutir coletivamente a decisão unilateral tomada? Como pode uma substância que apresenta somente alguns resultados pré-clínicos favoráveis ser administrada em pacientes acometidos de diversos tipos de neoplasias, sob a possibilidade inclusive de abandono de seus tratamentos convencionais?

a RDC nº 38/2013 prevê a utilização de medicamentos em programa de uso compassivo. Esse tipo de programa consiste na disponibilização de medicamentos em qualquer fase do desenvolvimento clínico não registrados pela ANVISA, para uso pessoal de pacientes com enfermidades graves e/ou ameaçadoras da vida, desde que não exista alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país. Entretanto, estipula a obrigatoriedade do consentimento da agência para a realização desse programa e exige a apresentação de informações de segurança e eficácia que respaldem a indicação do produto (ANVISA, 2013). Portanto, a situação da disponibilização da FOs não representa um programa de uso compassivo, conforme determinado na resolução citada.

sob a prerrogativa do direito à saúde garantido pela Constituição, pacientes rotineiramente recorrem à via judicial para o fornecimento público de medicamentos, em alguns casos sem registro sanitário no país (GOMES; AMADOR, 2015). Em 2015, com a mediação do caso da FOs, observou-se grande número de liminares impetradas contra a USP para o fornecimento da substância, mesmo esta não possuindo qualquer característica representativa de medicamento para uso compassivo.

É internacionalmente notório o conflito existente no Brasil sobre esse tema. Editorial publicado em novembro de 2015 pela revista *Nature* expõe a fragilidade jurídica e regulatória brasileira, ao relatar a liberação do uso da FOs a partir de evidências pré-clínicas fracas e sem a realização de ensaios clínicos (NaTUrE, 2015). Desse modo, é necessário um olhar cuidadoso sobre a questão, visto a possibilidade de criar um precedente nocivo à saúde coletiva, na medida em que permite ao paciente com doença terminal submeter-se à incerteza de um tratamento ainda não testado. indubitavelmente, os pacientes têm o direito legítimo de optarem por participar de tratamentos experimentais, mas desde que seja mediante protocolos bem elaborados, respeitando-se saúde e ética (NaTUrE, 2015; PrEsCrirE iNTErNaTiONaL, 2015).

a anvisa, por sua vez, divulgou posicionamento contrário à liberação do uso nas circunstâncias apresentadas, esclarecendo que a autorização do uso da FOs infringiu preceitos básicos da legislação sanitária em vigor, como a proibição da utilização ou da entrega para o consumo de medicamentos não registrados no país. acrescenta ainda que, apesar de o grupo de pesquisa ter apresentado produções em revistas científicas indexadas, diversos ensaios não clínicos não haviam sido realizados, como o estudo de farmacocinética, genotoxicidade e toxicidade em doses repetidas, que dariam suporte ao início da pesquisa clínica em humanos (BrasiL/mCTi, 2015).

O ministério da Ciência, Tecnologia e inovação anunciou, no final de 2015, investimento de r\$ 10 milhões em pesquisas aceleradas relacionadas à FOs. Os primeiros resultados dos ensaios pré-clínicos com a substância, porém, foram desalentadores. relatório sobre a caracterização do conteúdo das cápsulas de FOs por ressonância magnética nuclear apontou que somente 32,2% de seu peso eram de fato a substância fosfoetanolamina, contrariando o rotulado, 500mg de FOs. adicionalmente, outros dois compostos possivelmente ativos — a fosfobisetanolamina e a monoetanolamina — foram detectados, bem como importante variação de peso entre as cápsulas e grande quantidade de impurezas no produto analisado. Testes realizados para avaliação da citotoxicidade e atividade antiproliferativa da FOs em células humanas de carcinoma pancreático e melanoma mostraram que a substância não apresentava tais atividades (BrasiL/mCTi, 2016). Os resultados preliminares já disponíveis não representam um

bom prognóstico para a realização de ensaios clínicos em humanos, muito menos para a obtenção de registro sanitário.

a partir desses achados, pode-se indagar as justificativas dadas para o aceleramento da pesquisa sobre os efeitos da FOs, assim como o volume de recursos emergencialmente deslocados, sobretudo na conjuntura de crise econômica vigente no país.

segmentos da sociedade e parte da mídia se mostraram a favor do uso da FOs, sob a alegação de que o produto era produzido no país e de baixo custo, e que a oposição da anvisa estaria associada aos interesses da indústria farmacêutica, por razões de mercado. Tal justificativa não se aplica, visto que o parecer da anvisa, nessa situação, está embasado na melhor tradição sanitária.

O Congresso Nacional, pressionado pela repercussão do caso, aprovou em regime de urgência a Lei nº 13.269, que, sancionada pela Presidência, autorizava o uso da FOs por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna (BRASIL, 2016). Cabe ressaltar que a interferência dos poderes Legislativo e Judiciário sobre a competência técnico-sanitária da anvisa reflete uma grave ameaça ao seu papel regulatório de proteção à saúde pública, deixando-a refém da opinião pública, de parlamentares e de juízes, a maioria tecnicamente leigos no assunto.

a aprovação da Lei gerou grande mobilização de diversas entidades médicas e, em 19 de maio, o supremo Tribunal Federal deferiu a ação direta de inconstitucionalidade protocolada pela associação médica Brasileira, determinando que a Lei ficaria suspensa até o julgamento definitivo do tema, sem data para acontecer até a elaboração do manuscrito. No mesmo julgamento, os ministros mantiveram suspensas decisões judiciais que obrigavam o governo a fornecer a FOs.

a despeito da suspensão, a questão traz consigo os riscos da criação de uma suposta “jurisprudência”, ou seja, a liberação do uso de um medicamento não aprovado no país poderia ocasionar um entendimento futuro semelhante sobre o assunto. ademais, muitas das associações de pacientes, advogados e sociedades médicas recebem suporte de empresas farmacêuticas, os quais prestam um “serviço” importante a tais empresas, pelo poder que possuem de mobilizar a opinião pública a favor de seus pleitos. O surgimento de outros casos semelhantes à FOs poderia resultar em aceleramento do processo de desenvolvimento de medicamentos, visando unicamente à concessão de registro sanitário no país. Tal aceleramento

tem importantes implicações negativas, entre elas: (i) multiplicidade de ensaios clínicos aprovados com resultados tendenciosos e baseados em evidências mais fracas e períodos de tempo menores; (ii) lacunas de informações fidedignas sobre a utilização e riscos dos medicamentos envolvidos; (iii) a simples disponibilização de novas terapias sem garantias de melhorias reais da saúde e da qualidade de vida, podendo levar ao agravamento dos quadros de doença; e (iv) geração de custos desnecessários aos sistemas de saúde (PrEsCrirE iNTErNaTiONaL, 2015).

até que um medicamento seja considerado inseguro pelas autoridades sanitárias, muitas pessoas terão sido expostas. Portanto, frente aos preceitos da Lei nº 6.360, o caso da FOs mostra como o controle sanitário no país se flexibilizou, sem garantia de ganhos à saúde dos indivíduos, deixando-os à mercê de riscos irreparáveis. Não deveria ser assim.

agradecimento

À Dra Claudia Garcia serpa Osorio-de-Castro, pela revisão crítica do conteúdo intelectual.

referências

aGÊNCia NaCiONaL DE ViGiLâNCia saNiTária. resolução – 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*. 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html>. acesso em: 18 jun. 2016.

Brasil. Lei Federal 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*. 1976. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm>. acesso em: 18 jun. 2016.

_____. Lei nº 13.269, de 13 de abril de 2016. autoriza o uso da fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. 2016. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/Lei/L13269.htm>. acesso em: 18 jun. 2016.

_____. 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*. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm>. acesso em: 18 jun. 2016.

746 _____. ministério da Ciência, Tecnologia e inovação. *Relatório de atividades do Grupo de Trabalho sobre a fosfoetanolamina*. 2015. Disponível em: < <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/22-12-2015+-+relat%C3%B3rio+de+atividades+do+Grupo+de+Trabalho+sobre+a+Fosfoetanolamina/d73d9f0f-16e8-4983-bce9-b5e57dfa2164>>. acesso em: 18 jun. 2016.

_____. ministério da Ciência, Tecnologia e inovação. *Resumo executivo – relatórios fosfoetanolamina*. 2016. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/sUm%C3%81rio+aTiViDaDEs+FOs+%E2%80%9320relat%C3%93rios+FOsFOETaNOlamiNa_v17-03-2016.pdf/ff0e98d3-f6f7-46a4-8f7e-1ff5829c1f28>. acesso em: 18 jun. 2016.

GOMES, V. s.; AMADOR, T. a. Estudos publicados em periódicos indexados sobre decisões judiciais para acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 451-462. 2015. DOI: 10.1590/0102-311X00219113.

NATURE. Drugs on demand (Editorial). v. 527, p. 410. 2015. DOI:10.1038/527410b.

PRESCRIBE INTERNATIONAL. marketing authorisation flexibilities that enable early access to medicines should only respond to true unmet medical needs and must protect patients' safety. 2015. Disponível em: <http://english.prescrire.org/Docu/DOCsEUROPE/20150930_responseEmaconditionalapproval.pdf>. acesso em: 18 jun. 2016.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. *Esclarecimentos à sociedade*. instituto de Química de São Carlos (IQSC-USP). 2015. Disponível em: <<http://www5.iqsc.usp.br/esclarecimentos-a-sociedade/>>. acesso em: 18 jun. 2016.



Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research

ISSN: 1473-7167 (Print) 1744-8379 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierp20>

Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil; findings and implications

Cristiane Roberta dos Santos Teodoro, Rosângela Caetano, Brian Godman, André Luís Almeida dos Reis, Aurélio de Araújo Maia, Mariana de Carvalho Barbosa Ramos & Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro

To cite this article: Cristiane Roberta dos Santos Teodoro, Rosângela Caetano, Brian Godman, André Luís Almeida dos Reis, Aurélio de Araújo Maia, Mariana de Carvalho Barbosa Ramos & Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro (2017): Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil; findings and implications, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, DOI: [10.1080/14737167.2017.1311209](https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1311209)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1311209>



Accepted author version posted online: 23 Mar 2017.
Published online: 13 Apr 2017.



Submit your article to this journal 



Article views: 2



View related articles



View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierp20>

Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil; findings and implications

Cristiane Roberta dos Santos Teodoro^a, Rosângela Caetano^b, Brian Godman^{c,d,e}, André Luís Almeida dos Reis^f, Aurélio de Araújo Maia^g, Mariana de Carvalho Barbosa Ramos^g and Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro^a

^aDepartment of Pharmaceutical Policies and Pharmaceutical Services, Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil; ^bSocial Medicine Institute, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil; ^cStrathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK; ^dDivision of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ^eLiverpool Health Economics Centre, University of Liverpool Management School, Liverpool, UK; ^fCoordination of Intellectual Property, Brazilian National Regulatory Agency (ANVISA), Rio de Janeiro, Brazil; ^gDepartment of Health Economics, Investment and Development, Executive Secretariat, Brazilian Ministry of Health, Brasília, Brazil

ABSTRACT

Background: There are safety concerns with using unlicensed medicines across countries including Brazil. Consequently this needs to be evaluated and concerns address if pertinent. Aim: Investigate such purchases by the Brazilian Federal Government from 2004 to 2013.

Methods: Procurement data from a public-access databank that contains procurement information of the Brazilian Federal Government. Each procured item was cross-referenced to its active drug approval status in the Brazilian National Register (DOU). Exploratory analysis and trend measures were performed for the variables for mapping and characterizing the purchases of non-market approved drugs.

Results: 614 (0.14%) purchases in ten years corresponding to 64 unlicensed medicines – some of which had orphan drug status – and 48 different active substances; with a growing trend in recent years. Medicines in 51% of purchases were procured before obtaining marketing approval – with eventual refusals occurring in 17.8% and cancellation due to lack of efficacy and/or safety concerns in 1.1%. Health litigation accounted for 81.9% of purchases and growing in recent years.

Conclusions: Overall a low rate of unlicensed medicine use. However there are concerns given the current regulations in Brazil and the recent increase in the use of unlicensed medicines with increased litigation.

ARTICLE HISTORY

Received 24 November 2016
Accepted 22 March 2017

KEYWORDS

Brazil; drug approval; federal government; procurement; unlicensed medicines

1. Introduction

Risks associated with medicines devoid of robust evidence of safety and efficacy are not uncommon. Withdrawals of medicines are much more frequent for problems regarding safety than for a lack of efficacy [1]. Several years may go by with hazardous exposure before a licensed medicine – approved by a regulatory body – may be removed from the market [1–4]. Careful assessment of new medicines for first-time approval, or subsequent re-approval or withdrawal, aims to protect patients and save important resources. This is especially important if the new medicine is to be used in a more elderly patient population with a broader range of comorbidities, than seen in the clinical trials [1–3].

In Brazil, licensing is mandatory for all marketed medicines (imported or locally produced). Drug approval is the responsibility of the Ministry of Health (MoH) through the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA). Medicines were originally licensed for a 5-year period [5], after which a new assessment for renewal had to be made. Recent legislation has expanded this period to 10 years, depending on the type of medicine and the health risk involved [6]. Drugs for rare diseases, defined in Brazil as those affecting 65 in 100,000 individuals, receive orphan drug status [7,8] but are also subject to

the same regulation. Experimental medicines under clinical control are exempt for licensing requirements for a 3-year period. After this period, the medicine must undergo assessment for market approval [5]. In 2013 and 2014, Brazilian regulatory authorities published measures to speed up the drug approval process introducing multiple flexibilities for concession of licenses or for the waiver of licensing requirements [9,10].

Brazilian legislation also impedes dispensing and financing of unlicensed medicines in all levels of the public health system [11]. A fundamental requirement for the public procurement of medicines is a valid license. Specific legislation also stipulates that the government may only supply licensed medicines in evidence-based indications [5].

Health management in Brazil has been plagued by litigation since the late 1980s. Jurisprudence in Brazil understands health as a fundamental right and access to medicines as a means to attain health. Litigation for access to pharmaceuticals and health products warrants total access to plaintiffs' demands. Objects of litigation sometimes include medicines and procedures without marketing authorization or unavailability in the Brazilian Health System. Paradoxically, arbitrary interpretation of this rule may lead

to the supply of medicines which have not undergone adequate efficacy and safety assessments [12–14] and may not provide value for money. This has proven to be an opportunity for pharmaceutical companies to further exert a strong influence on prescribers and patient organizations, enlarging markets for costly medicines, including new formulations [14]. There is now evidence that lawsuits have prompted the incorporation of some new medicines into Brazilian government funding lists, even without clear superiority of efficacy, safety, quality, or cost-effectiveness, compared to already available therapies [15]. Health litigation for access to medicines may also lead to judicial enforcement of purchases of medicines devoid of a valid license [13,16].

To our knowledge, no information on procurement of unlicensed medicines in Brazil has yet been published. Consequently, there is a need to monitor government purchases, and possibly disclose important trends on medicine adoption and procurement that may circumvent licensing. This study aims to investigate purchases of unlicensed medicines by the Brazilian Federal Government from 2004 to 2013 as a basis for recommending future initiatives if pertinent.

2. Methods

We used the General Services Administration Database (*Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais* [SIASG]), a public-access data bank that contains tendering information of the Brazilian Federal Government, for our longitudinal study.

Purchases with incomplete identification of medicines, according to the Brazilian Nonproprietary Name, dosage form, and concentration, were excluded. Subsequent exclusions were purchases of (i) compounded medicines, (ii) medicines that had a license waiver according to ANVISA regulations [17], and (iii) radiopharmaceuticals (for which licensing regulations began only in 2009).

In order to cross-check licensing information of medicines in individual purchases obtained in SIASG, we consulted the Brazilian National Register, the daily posting of the Brazilian Federal Government (*Diário Oficial da União* [DOU]), and documents from ANVISA for active licensing status.

Expenditure of unlicensed medicines were obtained through the total volume and price of each item, and adjusted to December 2013, by means of a widely used pricing deflator, the *Índice de Preços ao Consumidor Amplo*, obtained from the Institute of Applied Economic Research (*Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada* – <http://www.ipeadata.gov.br/IBGE>). Expenditures were expressed in US dollars using the 2013 mean annual exchange rate (1 USD = R\$ 2.157) according to the US Federal Reserve Bank (<http://www.federalreserve.gov/releases/g5a/current/>). Medicines responsible for major expenditures in the period were identified and their costs per monthly treatment of a 70 kg adult were calculated and inserted.

Six categories of unlicensed medicines were identified: (a) license obtained after purchase; (b) license cancelled by ANVISA for lack of efficacy and/or safety reasons; (c) license expired; (d) first license or renewal refused by ANVISA; (e)

unlicensed concentration and/or dosage form; (f) license cancellation claimed by the manufacturer; and (g) license not found. Medicines were cross-checked for their ‘orphan drug status’ according to the US FDA regulations [18]. This is because in Brazil there is no published list of orphan drugs; consequently, the FDA list was used. Drugs for rare diseases are referred to as orphan drugs in the United States. The FDA defines a rare disease as (a) those affecting less than 200,000 people and (b) those affecting more than 200,000 people but for which there is no ‘reasonable expectation’ that the new medicine will have its development costs recovered from sales within the country [18].

Information was obtained for the following variables: date of purchase, name of the drug, dosage form and concentration, purchase strategy (tender, auction, and tender waiver due to a variety of situations, including sole source), purchasing justification (regular/emergency procurement, litigation-related procurement, and no information), and name of the purchasing institution (MoH, Ministry of Education, Ministry of Defense, and others). Unlicensed medicines were classified by the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system, to the fourth or fifth level when this existed (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).

Exploratory analysis was performed for all variables, using the Excel software (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Linear tendencies were plotted for the following variables: number of purchases, number of unlicensed medicines, and number of active substances purchased along the period. Expenditure trends were plotted using the moving averages method because of intense variation and small magnitude. This method is a statistical indicator that helps to minimize acute fluctuations and show longer-term trends [19]. There were no ethical constraints to data access or analysis, since the entire study was based on public-access data. Ethical legislation exempted the study from institutional ethics committee approval [20].

3. Results

From 2004 to 2013, 465,203 purchases of medicines with complete information were registered in SIASG. Of these, 18,083 were excluded, resulting in 447,120 purchases examined for their licensing status. There were 614 (0.14%) purchases of unlicensed medicines in the 10-year period, with a total expenditure of approximately USD 169 million. **Figure 1** shows the trends for the number of purchases, unlicensed medicines, active substances, and expenditures.

These 614 purchases correspond to 64 unlicensed medicines (active substance, strength, and dosage form), comprising 48 different active substances. From 2004, the number of unlicensed medicines showed a slight increase over time. The number of purchases peaked in 2008 (147 purchases, 15 different medicines, and 14 distinct active substances) and in 2013 (174 purchases, 38 medicines, and 29 active substances) (**Figure 1**). Expenditures for 2008 and 2013 were USD 24 and USD 68 million, respectively. In 2008, galsulfase 1 mg/mL accounted for 59.9% (88/147) of purchases, while in 2013, 39.7% (69/174) of purchases were for eculizumab 10 mg/mL.

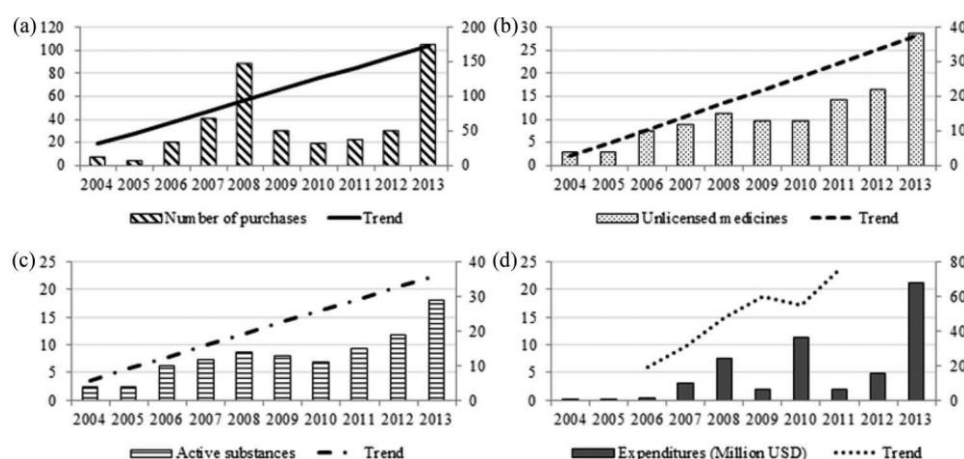


Figure 1. Federal Government Purchases: number and trend of purchases of unlabeled medicines (a), unlabeled medicines (b), active substances (c) and expenditures in USD (d). Brazil, 2004–2013.

Among the 48 different active substances present in medicines with an unlabeled status, 20 (corresponding to 30 different medicines) were medicines that were used for the treatment of rare diseases. In the 10-year period, three medicines had considerable expenditure: ecilizumab (USD 370,654,400.79), taliglucerase alfa (USD 128,066,691.25), and galsulfase (USD 86,059,574.27). All three are considered orphan drugs, employed for rare diseases: ecilizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), taliglucerase alfa for Gaucher's disease and galsulfase for treatment of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux–Lamy disease). For a 70 kg adult, a 1-month treatment with ecilizumab costs approximately USD 2.25 million, while for

taliglucerase alfa, the cost per patient per month is USD3,660. A 1-month treatment with galsulfase costs approximately USD516,000.

Box 1 presents active substances according to unlabeled medicine categories. Medicines in more than half of the total purchases were procured before obtaining marketing authorization (51%). Licensing refusal occurred in 17.8% of purchases and cancellation due to safety concerns and/or lack of efficacy in 1.1%.

Table 1 shows purchases according to the ATC classification (therapeutic subgroup). Purchases of medicines acting in the alimentary tract and metabolism (29.0%) and immunosuppressants (18.6%) were predominant.

Box 1. Purchases of unlabeled medicines, according to category. Brazil, 2004–2013.

Category	Number of purchases (%)	Medicine
License obtained after purchase	313 (51.0)	Agalsidase alfa 1 mg/mL injectable ^a , taliglucerase alfa 200 UI injectable ^a , brentuximab vedotine 50 mg injectable ^a , cinacalcet 30 mg capsule ^a , C1 esterase inhibitor 500 UI injectable, darunavir 300 mg tablet, dasatinib 100 mg tablet ^a , erlotinib 100 mg tablet, erlotinib 150 mg tablet, etravirine 100 mg tablet, fidaxomicin 200 mg tablet, galsulfase 1 mg/mL injectable ^a , gefitinib 250 mg tablet ^a , idursulfase 2 mg/mL injectable ^a , lacosamide 50 mg tablet, tipranavir 250 mg capsule, tirofiban 0.25 mg/mL injectable
License not found	131 (21.3)	Ecilizumab 10 mg/mL injectable ^a , stiripentol 500 mg capsule, nitisinone 5 mg capsule ^a , nitisinone 10 mg capsule ^a , pegaspargase 750 UI/mL injectable ^a , ponatinib 45 mg tablet ^a , rufinamide 200 mg tablet, tafamidis 20 mg capsule, tetracosactide 0.25 mg injectable, tetracosactide 1 mg/mL injectable, trientine 250 mg tablet ^a
First license or renewal refused	109 (17.8)	Clofarabine 1 mg/mL injectable, foscarnet 24 mg/mL injectable, hematin 25 mg/mL, lenalidomide 5 mg capsule ^a , lenalidomide 10 mg capsule ^a , lenalidomide 25 mg capsule ^a , levetiracetam 250 mg tablet, levetiracetam 500 mg tablet, levetiracetam 100 mg/mL oral solution, lomitapide 5 mg capsule ^a , lomitapide 10 mg capsule ^a , lomitapide 20 mg capsule ^a , mercaptamine 50 mg capsule ^a , mercaptamine 150 mg capsule ^a , mercaptamine 6.5 mg/mL ophthalmic solution ^a , regorafenib 40 mg tablet ^a , ruxolitinib 5 mg tablet ^a
License expired	36 (5.9)	Artesunate 50 mg tablet, cidofovir 75 mg/mL injectable, disopyramide 250 mg dragee, miltefosine 5 mg capsule ^a , miltefosine 10 mg capsule ^a , pentamidine 300 mg injectable, pentosan 100 mg capsule, procabazine 50 mg capsule, thymalfasin 1.6 mg injectable
Unlabeled concentration and/or dosage form	17 (2.8)	Denosumab 70 mg/mL injectable ^a , diazoxide 25 mg capsule, diazoxide 50 mg/mL oral suspension, hematin 313 mg injectable, sultiame 50 mg tablet
License cancelled for safety reasons and/or lack of efficacy	7 (1.1)	Drotrecogin alfa 5 mg injectable, drotrecogin alfa 20 mg injectable, rosiglitazone 4 mg tablet, rosiglitazone 8 mg tablet
License cancellation claimed by the manufacturer	1 (0.2)	Barbexaclone 100 mg tablet

^aOrphan drug status [18].

Table 1. Purchases of unlicensed medicines, according to Anatomical Therapeutic Chemical classification. Brazil, 2004–2013.

Therapeutic subgroup	Number of purchases (%)
A16 – alimentary tract and metabolism	178 (29.0)
L04 – immunosuppressants	114 (18.6)
B01 – antithrombotic agents	83 (13.5)
J05 – antivirals for systemic use	42 (6.8)
N03 – antiepileptics	41 (6.7)
C10 – lipid-modifying agents	34 (5.5)
L01 – antineoplastic agents	33 (5.4)
Others	89 (14.5)

The MoH was responsible for the majority (86.0%) of purchases of unlicensed medicines.

The predominant purchase strategy was unspecified tender waiver carried out for 511 (83.2%) purchases, the majority of which (96.9%) were implemented by the MoH. Auctions accounted for 80 purchases of which 51.3% were performed by the Ministry of Education.

Purchasing justification was not informed in 13.8% of purchase entries, with a marked decrease in the last 3 years of the study period (0.49% in 2013). Health litigation accounted for 81.9% of total purchases of unlicensed medicines in Brazil between 2004 and 2013. In 2013, however, health litigation alone was responsible for 96.6% of purchases (Figure 2).

4. Discussion

During the 10-year period, the Brazilian Government procured a variety of unlicensed medicines, some of which were bought repeatedly, contrary to federal law, with all variables showed a rising trend over the 10-year period (Figure 1). This observation may indicate that several factors are involved including prescriptions outside of official treatment protocols, pressures exerted by litigation for unlicensed medicines [13], or the flexibility of import regulations, facilitating the purchase of unlicensed medicines [9].

While the overall number of purchases of unlicensed medicines is small (0.14%), the rise in purchases of unlicensed medicines in 2013 is worrying and may be associated with new legislation. Decree n° 8,077/2013 exempts from market approval strategic pharmaceuticals and health products supplied by international organizations for use in government programs. Moreover, the new legislation eases government medicines purchases through

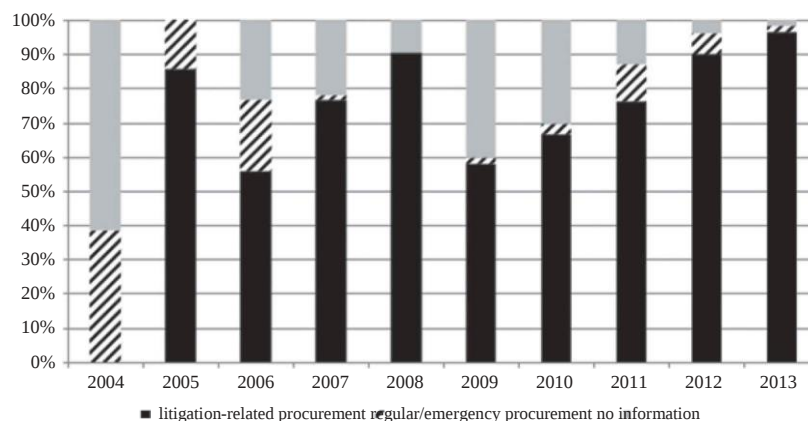
simplified licensing procedures in the case of severe health risks or absence of licensed therapeutic alternatives [9].

In addition, although the number of federal purchases of unlicensed medicines has overall been small, the event itself should have been exceptionally rare. Purchases of unlicensed medicines violate article 19-T of Law 12.401/2011, which explicitly states that the government may not pay for or reimburse locally produced or imported unlicensed medicines or products; or experimental clinical or surgical procedures or products; or any such products or procedures unauthorized by ANVISA [11].

Several of the medicines had orphan status. Seventeen medicines involved in large numbers of purchases (313) obtained licenses after their purchase. Agalsidase alfa 1 mg/mL (injectable), cinacalcet 30 mg (capsule), galsulfase 1 mg/mL (injectable), gefitinib 250 mg (tablet), idursulfase 2 mg/mL (injectable), lacosamide 50 mg (tablet), tipranavir 250 mg (capsule), and tirofiban 0.25 mg/mL (injectable) were purchased continuously for 3 years or more, before obtaining marketing authorization. Increases in unlicensed purchases in light of new flexibilities might actually result in more rapid licensing and adoption by the health system, perpetuating this cycle [21]. Recurrent purchases of several unlicensed medicines over time may represent one of the two situations: either a pressure mechanism for obtaining marketing approval or as purposeful neglect of medicine regulation in the country.

Other significant purchases were related to the refusal of the first license or of renewal (109), which is a noteworthy finding, considering ANVISA's role as a regulatory agency. In ANVISA's website, information on this issue is not forthcoming and a generic label ('non-conformity to legislation') is given as a reason for refusal [22]. A relevant point must be made regarding the availability and transparency of information in ANVISA's website, which may have an important bearing upon our results. Lack of information, unavailability of market approval histories, and overall delay in information updates were difficulties encountered during data collection and analysis.

The time span for market approval procedures in Brazil has been variable [23] in spite of the 90-days threshold established by current legislation. No licensing information was found for 131 purchases, which may be explained by the perceived

**Figure 2.** Purchasing justification of procured unlicensed medicines. Brazil, 2004–2013.

length of market approval time, leading to disinterest in licensing submission. Moreover, manufacturers may not be interested in licensing their new medicine in each country. Greater profits may result from health litigation, since it obliges the government to buy medicines, licensed or not, commanding higher prices and less competition because of emergency procurement procedures [14,16].

Four medicines had licenses cancelled due to safety reasons and/or lack of efficacy. Drotrecogin alfa was voluntarily removed from the international market by Eli Lilly due to failure to show a survival benefit and excessive bleeding. Rosiglitazone had its approval cancelled by ANVISA and by the European Medicines Agency (EMA) due to severe cardiovascular effects.

The recent Brazilian legislation [10] considers authorized importation of unlicensed medicines for individual use in exceptional circumstances. Various unlicensed medicines, including products with an expired license or with a license refusal that were identified by this study, are present in the list of medicines issued by ANVISA for this purpose [24]. These cases highlight the importance of a regulatory agency's role. Efficacy and safety are central to pharmaceutical regulation, which in the present situation appears second in line to demands and pressures resulting from litigation.

In our study, health litigation was an overwhelming factor for purchases of unlicensed medicines. In the last year of the study period, the proportion of purchases resulting from litigation rose to 96.6% of total purchases. This result is corroborated by several studies that show the use of judicial demands as a strategy for obtaining access to marketing approval or unlicensed medicines in Brazil [13,14], while ignoring health regulations and exposing users to unnecessary health hazards. Since the early 1990s, litigation has involved not only high-cost medicines and those for overall high-cost treatments, but also Primary Health Care (PHC) medicines that may not be delivered in a timely fashion by municipal governments. According to the law, responsibilities for delivery are very specific – municipal governments should dispense PHC medicines, the States (regions) should dispense some high-cost drugs, and the federal level must deliver medicines for neglected diseases and most of the very costly newer medicines.

Not surprisingly, the MoH is the main federal purchasing agent of unlicensed medicines. In Brazil, litigation against the public health system has been rising steeply in the last few years, and, in spite of State and municipal roles as defendants, very high-cost medicines usually bring the ministry to court because highly complex care is concentrated in federal and university hospitals [13,25,26].

Alimentary tract and metabolism agents, immunosuppressants, and antithrombotic agents formed the majority of unlicensed medicines, due to great number of purchases related to galsulfase (A16AB08), lenalidomide (L04AX04), and tirofiban (B01AC17), respectively. For the A16 subgroup, especially, 98.9% of purchases during the 10-year period were consequences of litigation. However, not all unregistered medicines were expensive (exceptions, for instance, include miltefosine, barbexalone, and lacosamide). But most of the A16 medicines are very high-cost enzymes for

rare diseases, such as Gaucher's disease and PNH. The extreme costs calculated for monthly treatments may be the result of litigation but may alternatively be due to lack of negotiations to lower prices. The median prices we obtained coincide with those from 2014 [27]. Sartori et al. (2012) examined litigation for agalsidase alfa in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, until 2007 and found that most prescriptions originated in university hospitals. At this time, agalsidase alfa had been approved by the EMA, but licensing in Brazil happened only in 2009 [28].

Litigation has spread in Brazil, appreciably increasing medicine expenditure in the states, municipalities, and federal government. MoH expenditures with health litigation have been estimated at USD 750 million from 2012 to 2014, with expenditure rising from USD 188.32 million in 2012 to USD 359.05 million in 2014 [29]. This is a growing concern, especially regarding the particular characteristics of purchases resulting from litigation. Decisions are usually made in haste, and medicines are not included in forecasting. Because purchases usually forgo regular tendering procedures, different waivers are applied, and the government is apt to relinquish bargaining power, resulting in higher costs for the system [14,16].

As a result, health litigation frequently causes negative social consequences and produces detrimental resource allocation, causing strain on existing health services and particularly pharmaceutical services [30]. As a result, the goals of universal access to health care in Brazil may be difficult to sustain.

We accept that one of the limitations of this study on purchases of unlicensed medicines in Brazil is that it is based on secondary data. Although an original effort to approach the issue has been made, some limitations should additionally be mentioned. The *SIASG* database, although comprehensive in listing federal purchases, also presented inconsistencies regarding certain variables, such as the purchase strategy, purchasing justification, and prices. In addition, existing information in the database is not always complete or self-explanatory. Nevertheless, the data bank has improved over the years, permitting a series of studies on federal procurement in Brazil [31,32]. It must be emphasized that *SIASG* procurement data only offers a *proxi* for consumption and, as such, is not appropriate for inferences on actual consumption.

5. Conclusion

Our study presents the scenario of federal purchases of unlicensed medicines in Brazil from 2004 to 2013, as well as possible determinants and consequences.

Total volume of purchases of unlicensed medicines was very small, but the number of events, which should have been very rare, was observed to increase during the study period. Health litigation is an important determinant for this rise and may result in premature licensing and untoward adoption by the health system.

For these reasons, we recommend a careful review of purchase demands of unlicensed medicines and their submission to health assessment procedures before purchase. Although these purchases might be authorized in very exceptional circumstances, efficacy, safety, quality, and effectiveness of medicines must be acknowledged. Given the current regulations and the

context of health litigation in Brazil, the recent surge of unlicensed medicines procurement is likely to increase, which is a concern. Trends in purchases of unlicensed medicines should be looked into, especially determining the role of litigation. This is also important as Brazil's regulatory agency, ANVISA, is a reference for the Latin American region and several other Latin American countries are undergoing the same health litigation phenomenon, which is an increasing concern.

Key issues

- A valid license is a fundamental requirement for the public procurement of medicines in Brazil, and legislation binds the government to supply licensed medicines in evidence-based indications.
- Health litigation for access to medicines, however, has led to judicial enforcement of medicines purchases, disrupting normal pathways
- As a result, paradoxically, at times making drug approval regulations secondary to judicial decisions.
- An investigation from 2004 to 2013 showed that 64 unlicensed medicines were linked to 614 purchases over this ten-year span, with numbers rising in 2013
- Health litigation accounted for 81.9% of purchases during the ten-year period.
- Efficacy and safety are central to pharmaceutical regulation where patients are concerned, which at times appear secondary to demands and pressures resulting from litigation.
- Unlicensed medicines procurement in Brazil indicates the need for further strategies to protect public health and to make universal access sustainable.

Acknowledgments

The authors gratefully thank Antonio Carlos Bezerra (Anvisa), Maria Eugênia Vieira Martins (Anvisa), and Paulo Marques (Oswaldo Cruz Foundation) for support in data collection and analysis.

Funding

The work was funded in part by the Brazilian Research and Development Council (CNPq), Grant Number 303342/2013-7.

Declaration of interest

André Luís Almeida dos Reis is employed by ANVISA. However, the comments made in the paper may not necessarily reflect the thoughts of ANVISA. Cristiane Roberta dos Santos Teodoro, Mariana de Carvalho Barbosa Ramos, and Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro do not have any disclosures apart from the funding grant mentioned earlier. The other authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (·) or of considerable interest (··) to readers.

1. Malmström RE, Godman BB, Diogene E, et al. Dabigatran – a case history demonstrating the need for comprehensive approaches to optimize the use of new drugs. *Front Pharmacol*. 2013;4:1–31.
2. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:2021–2029.
3. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*. 2014;349:g4670.
4. Failliel J, Hillaire-Buys D. Examples of how the pharmaceutical industries distort the evidence of drug safety: the case of pioglitazone and the bladder cancer issue. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:212–214.
5. Brasil. Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. *Diário Oficial da União* 1976. [Federal Law number 6360, Sept 23 1976. Brazilian National Gazette 1976]. Portuguese. 1976. [cited 2016 Mar 16]. Available from: www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm
- Important law in Brazil.
6. Brasil. Lei Federal nº 13.097, de 19 de janeiro de 2015. *Diário Oficial da União* 2015. [Federal Law number 13097, Jan 19 2015. Brazilian National Gazette 2015]. Portuguese. 2015. [cited 2016 Mar 16]. Available from: www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Lei/L13097.htm
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Glossário de definições legais. 2017. [National Health Surveillance Agency (ANVISA). Glossary of legal definitions]. Portuguese. 2017. [cited 2017 Mar 10]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_m.htm
8. Brasil. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. *Diário Oficial da União* 2014. [Ordinance number 199, Jan 30, 2014. Brazilian National Gazette 2014]. Portuguese. 2014. [cited 2017 Mar 10]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
9. Brasil. Decreto Federal nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. *Diário Oficial da União* 2013. [Federal Decree number 8077 Aug 14, 2013. Brazilian National Gazette 2013]. Portuguese. 2013. [cited 2016 Mar 16]. Available from: www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm
- Important decree in Brazil.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 8, de 28 de fevereiro de 2014. *Diário Oficial da União* 2014. [National Health Surveillance Agency (ANVISA). Resolution RDC number 8, 28 Feb, 2014. Brazilian National Gazette 2014]. Portuguese. 2014. [cited 2016 Mar 16]. Available from: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0008_28_02_2014.html
11. Brasil. Lei Federal nº 12.401, de 28 de abril de 2011. *Diário Oficial da União* 2011. [Federal Law number 12401, Apr 28 2011. Brazilian National Gazette 2011]. Portuguese. 2011. [cited 2015 Mar 11]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm
12. Biehl J, Petryna A, Gertner A, et al. Judicialisation of the right to health in Brazil. *Lancet*. 2009;373:2182–2184.
13. Pepe VLE, Figueiredo TA, Simas L, et al. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. [Health litigation and the new challenges in the management of pharmaceutical services]. *Cien Saude Colet*. 2010;15:2405–2414.
- Important paper discussing the challenges associated with health litigation.
14. Chieffi AL, Barata RC. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. [Legal suits: pharmaceutical industry strategies to introduce new drugs in the Brazilian public healthcare system]. *Rev Saude Publica*. 2010;44:421–429.
- Important paper discussing company strategies to introduce new medicines in Brazil.
15. Figueiredo TA, Schramm JM, Pepe VL. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. [Selection of essential medicines and the burden of disease in Brazil]. *Portuguese. Cad Saude Publica*. 2014;30:2344–2356.
16. Pessoa HR. Decisões judiciais para fornecer medicamentos sem registro na ANVISA. [Judicial decisions to dispense medicines without license from ANVISA]. Portuguese. *Jus Navigandi*. 2012;17:3134. [cited 2016 Mar 12]. Available from: <http://jus.com.br/artigos/20982>

17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006. [National Health Surveillance Agency (ANVISA). Resolution RDC number 8, 26 Oct, 2006. Brazilian National Gazette 2006]. Portuguese. [cited 2016 Mar 14]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2006/061106_rdc199.pdf
18. USA. Food and Drug Administration (FDA). 2017 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm364750.htm>
19. Harmsen SM, Chang YH, Hattrup SJ. Simple moving average: a method of reporting evolving complication rates. *Orthopedics*. 2016;39:e869–e876.
20. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União 2012. [National Health Council. Resolution number 466, Dec 12, 2012. Brazilian National Gazette 2012]. Portuguese. [cited 2016 Mar 14]. Available from: conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf
21. Santos-Pinto CDB, Ventura M, Pepe VLE, et al. Novos delineamentos da Assistência Farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde. [Essential medicines and technology incorporation following novel Brazilian Public Health System regulations]. *Cad Saude Publica*. 2013;29:1056–1058.
22. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Orientação de serviço nº 02-2012/GGMED/ANVISA, de 20 de novembro de 2012. [National Health Surveillance Agency (ANVISA). Service Norm number 02-2012/GGMED/ANVISA, 20 Nov 2012]. Portuguese. [cited 2016 Mar 14]. Available from: portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5c96e7004d9aa60eb7cef7c116238c3b/OS+02-2012+indeferimento+sem+exig%C3%A0ncia.pdf?MOD=AJPERES
23. Reddy ML, VamseedharNaik B, BharathKumar K, Umasankar K, Prabhakaran V. Latin American Pharmaceutical Regulatory environment – review article. *Int Res Pharm Nano Sci*. 2014;3:122–131.
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº 01, de 28 de fevereiro de 2014. [National Health Surveillance Agency (ANVISA). Instruction number 01, 28 Feb 2014]. Portuguese. [cited 2016 Mar 14]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/int0001_28_02_2014.pdf/73203ebb-c27c-4f05-85f5-730491704d5e
25. Gomes VS, Amador TA. Estudos publicados em periódicos indexados sobre decisões judiciais para acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. [Studies published in indexed journals on lawsuits for medicines in Brazil: a systematic review]. Portuguese. *Cad Saude Publica*. 2015;31:451–462.
26. Reveiz L, Chapman E, Torres R, et al. Litigios por derecho a la salud en tres países de América Latina: revisión sistemática de la literatura. [Right-to-health litigation in three Latin American countries: a systematic literature review]. Portuguese. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33:213–222.
27. David A, Beghin. Avaliação das despesas com medicamentos no âmbito federal do Sistema Único de Saúde entre 2008 e 2015. Inesc.1ª ed. Brasília/DF. [Assessment of federal medicines expenditures in the Brazilian Health System between 2008 and 2015]. Portuguese. 2016 [cited 2017 Mar 10]. Available from: www.inesc.org.br/biblioteca/publicacoes/textos/direito-a-medicamentos-avaliacao-das-despesas-com-medicamentos-no-ambito-federal-do-sistema-unico-de-saude-entre-2008-e-2015/view
28. Sartori D Jr, Leivas PGC, Souza MV, et al. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul. [Court-ordered access to treatment of rare genetic diseases: Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil]. Portuguese. *Cien Saude Colet*. 2012;17:2717–2728.
29. Interfarma. Por que o brasileiro recorre à Justiça para adquirir medicamentos? [Why do Brazilians go to court for access to medicines?]. Portuguese. 2016 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/101-por-que-o-brasileiro-vai-a-justiaa-em-busca-de-medicamentos-site.pdf>
30. Inesta A, Oteo LA. La industria farmacéutica y la sostenibilidad de los sistemas de salud en países desarrollados y América Latina. [The pharmaceutical industry and the sustainability of healthcare systems in developed countries and in Latin America]. Spanish. *Cien Saude Coletiva*. 2011;16:2713–2724.
31. Luo J, Oliveira MA, Ramos MBC, et al. Antiretroviral drug expenditure, pricing and judicial demand: an analysis of federal procurement data in Brazil from 2004–2011. *BMC Public Health*. 2014;14:367.
- · Important paper discussing federal procurement of ARVs in Brazil.
32. Costa RDF, Cgs O-D-C, Silva RM, et al. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. [The acquisition of medication to treat Alzheimer's disease in Brazil: an analysis of federal purchases, 2008–2013]. Portuguese. *Cien Saude Colet*. 2015;20:3827–3838.
- · Important paper discussing federal procurement of Alzheimers' Disease medicines in Brazil.