

REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS: PRINCIPAIS AGÊNCIAS REGULADORAS MUNDIAIS

PINHEIRO, Mylene; RIBEIRO, Adalton Guimarães

mylene.pinheiro@bol.com.br

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: *A introdução de novos medicamentos nos mercados é acompanhada de intenso investimento em pesquisa e desenvolvimento na fase pré comercialização, e propaganda e marketing destes produtos na fase pós comercialização, realizado principalmente pelos Detentores de Registro dos Medicamentos de forma global. O controle sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos cresceu nas últimas décadas, impulsionado por trágicos episódios ocorridos no último século decorrentes dos efeitos adversos atribuídos ao uso dos medicamentos. Como os medicamentos também podem apresentar riscos à saúde é necessária sua contínua monitorização, buscando-se a atualização para o controle da produção, comercialização e uso por meios de medidas regulatórias. As autoridades regulatórias dos países regulam os medicamentos de formas específicas e a exigência do registro sanitário prévio à comercialização é uma das medidas fundamentais e básicas para a proteção da saúde da população. Nesse sentido, este artigo tem como objetivo verificar como acontece o processo de registro de medicamentos novos nas principais agências reguladoras do mundo.*

Palavras-chave: Registro de medicamentos. Regulamentação de medicamentos. Medicamentos novos. Agências reguladoras. Vigilância sanitária.

Abstract: *The increasing introduction of new medicines into markets, accompanied by intensive investment in the marketing and marketing of these products, which has been reported by pharmaceutical companies, is a reality in many countries of the world today. Control over quality, safety, and efficacy of drugs has grown in recent decades, driven by tragic episodes in the last century arising from adverse effects attributed to the use of drugs. Since medications pose risks to the human being, it is necessary to continue regulating, seeking the updating of the means used for production control, commercialization and use. The regulatory agencies of the countries control the medicines of different forms and the requirement of prior registration prior to marketing is one of the most fundamental measures for the protection of the population. In this sense, this article aims to verify how the process of registration of new drugs in the main regulatory agencies of the world happens.*

Keywords: Drug registration. Regulation of medicines. New medicines. Regulatory agencies. Sanitary surveillance.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos têm sido utilizados como um importante recurso terapêutico para o tratamento de diversas doenças ao longo dos tempos. Diante de tal relevância para a população, o registro de medicamento junto ao órgão regulador para assegurar sua conformidade com os

requisitos de qualidade, segurança e eficácia torna-se um processo indispensável para sua comercialização e consumo (SANTANA, 2017).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Medicamentos novos

A Lei 6.360/76 estabeleceu o controle sanitário de produtos e serviços sujeitos a controle sanitário, determinando os critérios para registro de medicamentos novos (de referência) e similares e demais produtos sujeitos à vigilância sanitária, como alimentos, cosméticos, perfumes, saneantes, domissanitários e correlatos (ou produtos para a saúde). Entende-se por Medicamento de Referência o “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, 1976; MASTROIANNI; LUCCHETTA, 2011).

Considera-se medicamento novo o medicamento registrado na agência reguladora de medicamentos, que corresponde a uma nova entidade molecular ou novo ingrediente ativo de natureza sintética, semissintética ou biológica, registrado pela primeira vez no país (WARD *et al.*, 2012; EICHLER *et al.*, 2010 *apud* BOTELHO; MARTINS; REIS, 2018).

Para a saúde pública, a importância de um medicamento novo está no valor terapêutico e no benefício que produz para o paciente e para a sociedade em termos de melhoria da qualidade e anos de vida salvos. O valor terapêutico deve ser analisado em dimensão ampla que ultrapassa a inovação química, fundamentado em uma visão ampliada de benefício clínico (BOTELHO; MARTINS; REIS, 2018).

2.2 Regulação internacional

Os governos procuram regular a cadeia de medicamentos que inclui desde a produção até o consumo dos produtos farmacêuticos, abrangendo a pesquisa e o desenvolvimento desses produtos. O propósito dessa ação é melhorar a disponibilidade dos medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade tornando possível a prática do uso racional. Recomenda-se que estruturas especializadas, com autoridades reguladoras nacionais (ARN), assumam o compromisso pela regulação do setor (SANDRI; DE SETA; LUIZA, 2013).

Como medida de saúde pública, à ARN compete averiguar a segurança, a eficácia e a qualidade dos produtos farmacêuticos, assim como divulgar dados precisos e importantes a respeito dos medicamentos. A ARN deve ainda se comprometer pela elaboração da legislação para regulamentação dos produtos farmacêuticos, dos ensaios de qualidade, segurança e eficácia e pela veracidade dos dados acerca dos medicamentos (SANDRI; SETA; LUIZA, 2013).

Para Couto (2014), dentre os instrumentos mais relevantes definidos pelo controle sanitário e pela regulação oficial, destaca-se a concessão do registro de medicamento. Através dele, é permitido ao órgão regulador o acompanhamento, a avaliação e o controle de produtos sob seu regime, pois o registro constitui base essencial para a realização de uma série de ações de vigilância sanitária, garantindo, assim, a entrada e circulação no mercado de produtos comprovadamente seguros e eficazes.

A etapa de registro de um novo medicamento consiste na submissão das informações coletadas durante as fases de pesquisa e desenvolvimento para avaliação e aprovação do órgão regulador (REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013). Assim, o órgão regulador tem o conhecimento de quais são os medicamentos produzidos e vendidos, garantindo

primordialmente que cheguem ao mercado apenas produtos farmacêuticos que tenham eficácia, segurança e qualidade previamente comprovadas (SOARES *et al.*, 2012).

2.3 Harmonização

Quando se pensa em um mundo globalizado, muito se discute em relação aos critérios para o registro de medicamentos. Como cada país é soberano para propor e estabelecer suas normas e leis, as exigências sanitárias para o registro de medicamentos, em grande parte das vezes, diferem de um país para o outro. Isso, na prática, dificulta e, muitas vezes, inviabiliza o registro e a consequente comercialização de um mesmo medicamento em mais de um país (PERFEITO, 2012).

A urgente necessidade em racionalizar e harmonizar a regulamentação sanitária foi impulsionada por preocupações com o aumento dos custos dos cuidados com a saúde, o aumento exponencial do custo com pesquisa e desenvolvimento (P&D) e a necessidade de se atender a expectativa do público em reconhecer como seguros e eficazes novos tratamentos para pacientes que necessitam de alternativas frente àquelas disponíveis na atualidade. Assim, as indústrias farmacêuticas argumentavam que a eliminação das exigências regulatórias excessivas possibilitaria aumentar o período de validade das patentes, gerando lucros adicionais que poderiam ser reinvestidos em P&D. Também alegavam que a harmonização poderia reduzir os testes em animais e em seres humanos ao buscar os melhores métodos para regulamentar novos medicamentos (OMS, 2011).

Assim, visando dentre outros aspectos a diminuição das diferenças sanitárias e legais para a produção e a comercialização de medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária entre os países, deu-se início a um processo de harmonização internacional dos regulamentos sanitários (PERFEITO, 2012).

A partir do final da década de 80, as maiores empresas farmacêuticas dos EUA, Europa e Japão já pressionavam as autoridades regulatórias sanitárias daqueles países para que padronizassem as exigências presentes em seus regulamentos sanitários. A principal justificativa usada pelo setor farmacêutico era diminuir os gastos com o desenvolvimento de novos medicamentos, principalmente com os ensaios clínicos e o tempo para liberação dos novos produtos para o mercado (WHO, 2002a).

A Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) foi iniciada em abril de 1991, formada por um Comitê Diretivo composto por seis representantes oficiais – dois da Comissão Europeia, dois da FDA e dois do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem Estar do Japão. Participam também do Comitê Diretivo seis representantes das respectivas federações da Indústria Farmacêutica e autoridades do Canadá, Suíça e da OMS participam como observadores.

A finalidade principal da Conferência refere-se às exigências das autoridades regulatórias relacionadas aos novos fármacos que, em sua maioria, são desenvolvidos na Europa Ocidental, Estados Unidos ou Japão – estas três regiões contribuem com mais de 90% dos novos medicamentos desenvolvidos no mundo (WHO, 2002a). A harmonização vale apenas para o registro de medicamentos nestas três regiões, mas o objetivo é que no futuro a adoção dos critérios harmonizados seja expandida para outros países, desenvolvidos ou em desenvolvimento.

A OMS tem estimulado a disseminação das diretrizes harmonizadas para os países que não participam da Conferência por meio do desenvolvimento de normas e padrões de qualidade internacionalmente reconhecidos. Os países, por sua vez, podem utilizar estes padrões internacionais para elaboração de suas próprias normas, adaptando-os às suas realidades. A OMS tem buscado cooperar na promoção da difusão de informações entre as autoridades regulatórias de diversos países e um exemplo disto é a realização da Conferência Internacional

das Autoridades Regulatórias de Medicamentos (ICDRA), único fórum mundial onde os representantes das entidades regulatórias regionais ou nacionais podem trocar informações e debater sobre a questão da regulação de medicamentos. A Conferência é realizada a cada dois anos desde 1980 e o encontro mais recente foi em Madri, na Espanha, em fevereiro de 2004. As questões levantadas na Conferência influenciam a elaboração das resoluções da OMS que são definidas na Assembleia Mundial de Saúde (WHO, 2002a).

A harmonização dos regulamentos sanitários apresenta algumas questões que precisam ser discutidas, tendo em vista as suas implicações para os países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Ainda que a elevada qualidade científica dos manuais elaborados pela ICH seja largamente reconhecida, o processo de discussão envolvendo dezessete países industrializados geralmente não leva em consideração as opiniões e necessidades dos demais países membros da OMS, como os países em desenvolvimento. O objetivo de ter a OMS como instituição observadora nos trabalhos da ICH é garantir que os interesses internacionais para proteção da saúde pública sejam considerados. Porém, argumenta-se que ainda não foi criado nenhum mecanismo operacional que garanta a participação adequada das autoridades regulatórias dos países não membros da ICH nos processos de elaboração dos documentos técnicos, como dos manuais (WHO, 2002b). A adoção de critérios de elevada complexidade técnica, estabelecidos na ICH como padrão global, pode ter implicações sérias para a saúde pública dos países em desenvolvimento. Empresas nacionais produtoras de medicamentos essenciais e genéricos, necessários para a prevenção e tratamento de condições endêmicas locais e que não são produzidos pelas empresas farmacêuticas multinacionais, podem ser afetadas (WHO, 2002b).

De acordo com Luchese (2001), para participar do procedimento de regulamentação sanitária internacional e aproveitar os resultados de suas decisões para proteger sua população, os países em desenvolvimento devem contar com uma estrutura que no presente não têm: de informação, de documentação, de pessoal qualificado, de suporte científico-tecnológico e de uma estrutura administrativa bem consolidada. Ainda segundo o autor, a agilização do procedimento de registro de medicamentos exige um sistema de farmacovigilância ampliado e mais ágil, capaz de detectar possíveis efeitos adversos e retirar do mercado os produtos inseguros. A harmonização dos regulamentos técnicos cria a necessidade de que as agências tenham um alto grau de confiança em suas decisões no menor tempo e com a menor exigência possível.

3 OBJETIVOS

O estudo em questão tem como objetivo geral verificar como acontece o processo de registro de medicamentos novos nas principais agências reguladoras do mundo.

3.1 Objetivos específicos

Para alcançar o objetivo geral, foram elaborados os seguintes objetivos específicos: caracterizar registro de medicamentos; apresentar e descrever as principais agências reguladoras mundiais no registro de medicamentos; descrever o processo de registro de medicamentos novos em quatro autoridades reguladoras: FDA, MHRA, ANMAT e ANVISA.

4 METODOLOGIA

A presente pesquisa é do tipo qualitativo, por meio da revisão de artigos disponíveis na literatura científica.

Trata-se de um estudo descritivo do processo de registro de medicamentos novos exercido por agências reguladoras de países variados. As agências reguladoras escolhidas para a pesquisa foram: Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos da América, Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido, Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) da Argentina e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do Brasil.

A pesquisa possui como ferramentas para seu desenvolvimento as fontes de dados a seguir: pesquisa documental e bibliográfica. Foram feitas pesquisas aos endereços eletrônicos das agências reguladoras FDA (<https://www.fda.gov/>), MHRA (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>), ANMAT (<http://www.anmat.gov.ar/>) e Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/>) objetivando à aquisição de dados legais das agências no que diz respeito ao procedimento de registro de medicamentos novos. O estudo foi realizado ainda em bases de dados virtuais, livros, relatórios, revistas especializadas e em outros tipos de publicação que possuam dados importantes para o debate do assunto, utilizando as seguintes palavras-chave: Registro de medicamentos; medicamentos novos; agências reguladoras; vigilância sanitária; regulamentação de medicamentos.

5 RESULTADOS

5.1 O processo de registro de medicamentos novos nas principais agências reguladoras mundiais

5.1.1 Anvisa

No Brasil, a ARN do setor farmacêutico é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Entretanto, sua atividade amplia-se para outras áreas, não englobadas pelas outras agências reguladoras em questão, como portos e aeroportos. Fundada em 1999 através da lei federal 9.782 (BRASIL, 1999), abrange o âmbito da regulação social. É uma autarquia de regime especial e tem autonomia administrativa e financeira e patrimônio exclusivo. É ligada ao Ministério da Saúde do Brasil e controla o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, formado ainda pelos serviços estaduais e municipais de vigilância. No país, a Constituição Federal recomenda a vigilância sanitária como um dos campos de exercício do Sistema Único de Saúde (SUS) (SANDRI; DE SETA; LUIZA, 2013).

Com relação às competências da Anvisa, além da coordenação do Sistema, a Lei nº 9.782, em seu Artigo 7º, estabeleceu uma série de outras atividades, a seguir: estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária; autorizar o funcionamento de empresas de fabricação, distribuição, importação e comercialização dos produtos relacionados na referida lei; conceder registros de produtos; coordenar as ações de vigilância sanitária realizadas por todos os laboratórios que compõem a rede oficial de laboratórios de controle de qualidade em saúde e fomentar o desenvolvimento de recursos humanos para o sistema e a cooperação técnico-científica nacional e internacional (BRASIL, 1999).

O processo de registro de medicamentos novos na Anvisa é atualmente regulamentado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Esta resolução possui o objetivo de estabelecer os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

A RDC 55/2010 trata do registro de produtos biológicos. No momento de protocolar a solicitação de registro, a empresa deve comprovar o pagamento da taxa de fiscalização sanitária correspondente.

São produtos biológicos para fins desta Resolução:

I – vacinas;

II – soros hiperimunes;

III – hemoderivados;

IV – biomedicamentos classificados em:

a) medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal;

b) medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.

V – anticorpos monoclonais;

VI – medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos.

A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar uma via de toda a documentação solicitada e um CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica em formato pdf (BRASIL, 2010).

A empresa, ao protocolar sua solicitação de registro, deve indicar o nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente, do adjuvante e do local de liberação do lote (BRASIL, 2010).

Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo devem cumprir as boas práticas de fabricação, e apresentar o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa (BRASIL, 2010).

Todas as indicações terapêuticas solicitadas no registro, para o produto biológico novo, devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro do produto (BRASIL, 2010).

Na seção inicial do Regulamento são apresentadas as exigências anteriores à etapa de registro, referentes à procedência do medicamento e aos ensaios clínicos com o mesmo. Se o produto novo a ser registrado for de origem nacional o fabricante deve apresentar os protocolos de pesquisa clínica e os resultados do andamento destas pesquisas. Para os medicamentos novos fabricados fora do país (importados), cujos fabricantes desejam fazer os estudos clínicos de Fase III no Brasil, é necessário a apresentação do protocolo de pesquisa e os resultados de seu andamento.

A RDC 9/2015 define os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa.

Segundo a RDC 9/2015, a Notificação de Ensaio Clínico deve ser composta pelos seguintes documentos:

a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE);

e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.

Com relação a documentação administrativa para o registro, segundo a RDC nº 200/2017, o pedido de registro de medicamento deverá ser individualizado por forma farmacêutica. Todas as petições protocoladas deverão estar acompanhadas dos seguintes documentos:

- I - formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados;
- II - comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União-GRU, ou isenção, quando for o caso;
- III - modelo de texto de bula;
- IV - *layout* das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, referente a cada local de fabricação;
- V - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC; e

Para medicamento novo, deverão ser apresentadas, quando disponíveis, as informações sobre eventuais compromissos assumidos junto a outras agências quanto à realização de estudos complementares de segurança clínica, eficácia clínica, farmacologia clínica ou toxicologia não-clínica. A não apresentação destas informações não impedirá a submissão do pedido de registro.

Os fabricantes ou seus representantes que pretendem importar medicamentos novos, além dos dispositivos anteriores, terão que apresentar outros documentos e informações dentre os quais podem ser destacados:

- a) Especificar a fase em que o medicamento será importado: produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária;
- b) Apresentar autorização da empresa fabricante do medicamento para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando cabível;
- c) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Consumo (BPFC), emitido pela Anvisa para a empresa fabricante e atualizado por linha de produção. No caso da Anvisa ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante é aceito o comprovante do pedido de inspeção sanitária, acompanhado do certificado de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante;
- d) Comprovante de registro emitido pela autoridade sanitária de um país onde esteja localizada a empresa e o respectivo texto de bula;
- e) Metodologia de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica a ser realizado pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica, do produto terminado, granel ou na embalagem primária.

O procedimento para registro de medicamento novo na Anvisa inicia-se quando o solicitante protocola o pedido de registro na Anvisa. O § 3º do Artigo 12, da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, estabelece que o registro será concedido no prazo limite de 90 (noventa) dias, a contar da data de entrega do requerimento, salvo nos casos de inobservância da referida Lei ou de seus regulamentos (BRASIL, 1976).

O registro de medicamentos tem validade de cinco anos no Brasil. A renovação do registro deve ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se esta não tiver sido proferida até a data do término da validade do registro (BRASIL, 1976). O §8º do Artigo 12, da Lei 6360, de 1976, estabelece que o registro do produto que não for industrializado no primeiro período de validade (5 anos) não será revalidado.

Com relação a documentação técnica da qualidade, no ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo informações sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA), sobre o desenvolvimento da formulação; sobre o produto terminado; sobre a produção do produto terminado; sobre o controle de qualidade das matérias-primas; sobre o controle de qualidade do produto terminado; sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional; sobre o envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas

especificações; sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial: descrição do material de constituição do acessório e suas especificações; e sobre os estudos de estabilidade do produto terminado (BRASIL, 2017).

Segundo a RDC nº 200/2017, a petição de registro de medicamento com Insumo Farmacêutica Ativo novo - IFA, além da documentação citada, deverá estar acompanhada de:

a) relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo:

- relatório de ensaios não-clínicos;
- relatório de ensaios clínicos fase I, II e III.

b) plano de Farmacovigilância, de acordo com a legislação específica vigente.

Vale ressaltar ainda que, segundo a RDC n. 4/2009, os detentores de registro de medicamentos novos (nova entidade molecular) devem elaborar um relatório periódico de segurança, denominado Relatório Periódico de Farmacovigilância, por produto.

De acordo com a RDC n. 4/2009, os detentores de registro de medicamentos novos devem peticionar para a Anvisa o sumário executivo - em português - respeitada a periodicidade e o limite de 60 dias após o término do prazo previsto nos incisos seguintes:

a) a cada seis meses, nos primeiros dois anos da concessão de registro;

b) nos três anos seguintes ao período citado acima, anualmente, até a primeira renovação.

Os detentores de registro de medicamentos novos também devem encaminhar para a Anvisa o Relatório Periódico de Farmacovigilância ao final do primeiro e segundo ano do registro do produto, respeitado o limite de até 60 dias após o término do prazo previsto neste parágrafo (BRASIL, 2009).

5.1.2 ANMAT

Na Argentina, a ARN do setor farmacêutico é a Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT), sendo uma entidade com independência econômica e financeira, que opera como instituição descentralizada da administração pública. No Ministério de Saúde da Argentina, a ANMAT está ligada a Secretaria de Saúde, de quem depende técnica e cientificamente, fora ser submetida às normas e diretrizes divulgadas pelo Ministério (SANDRI; DE SETA; LUIZA, 2013).

A ANMAT foi instituída na Argentina através do Decreto Presidencial nº 1490, de 20/08/1992. Naquela época foi efetuada na Argentina uma série de ações com vistas à revisão e adequação das funções básicas do Estado e a fundação da agência aconteceu em cumprimento ao Decreto Presidencial nº 1269/92, que determinou as Políticas de Saúde na Argentina, nomeadas Políticas Substantivas (ARGENTINA, 1992a).

O registro de medicamentos na Argentina é regulamentado atualmente pelo Decreto 150/92, que segue as definições estabelecidas na Lei 16.463, de 1964, conhecida como Lei dos Medicamentos (ARGENTINA, 1992b). A ANMAT adota duas listas de países de referência a partir das quais são definidos os critérios para o processo de registro de medicamentos. As listas são compostas pelos seguintes países:

Lista 1: Estados Unidos, Suíça, Japão, Suécia, Israel, Canadá, Áustria, Alemanha, França, Reino Unido, Países Baixos, Bélgica, Dinamarca, Espanha e Itália.

Lista 2: Austrália, México, Brasil, Cuba, Chile, Finlândia, Hungria, Irlanda, China, Luxemburgo, Noruega e Nova Zelândia.

Segundo Argentina (1992b), a empresa que deseja registrar um medicamento na ANMAT deverá entregar a solicitação de registro de medicamento incluindo as seguintes informações:

- a) Sobre o produto: nome proposto, fórmula do produto, forma farmacêutica, classificação farmacológica (classificação internacional de medicamentos da OMS) e condições de dispensação;

- b) Informação técnica: método de controle, validade, método de produção (em conformidade com as boas práticas de fabricação vigentes) e dados sobre a biodisponibilidade do produto;
- c) Informações que deverão estar contidas na embalagem;
- d) Projetos de bulas: ações farmacológicas e terapêuticas atribuídas ao produto com indicações clínicas precisas, advertências e precauções, interações medicamentosas e efeitos adversos, posologia, doses máximas e mínimas, forma de administração e apresentações;

Medicamentos registrados em pelo menos um dos países que compõem a Lista 1 poderão ser importados e registrados na Argentina e este registro será automático. O solicitante do registro deve fornecer apenas os seguintes dados:

- a) Autorização de registro em pelo menos um país da Lista 1;
- b) Projetos de rótulos e etiquetas do produto;
- c) Projetos de bula;
- d) Dados de biodisponibilidade do produto.

Nestas três situações descritas a seguir, o pedido de registro na ANMAT deverá observar as exigências dos tópicos a, b, c e d, descritos anteriormente, e fornecer também a documentação que comprove a eficácia e segurança do medicamento para o uso proposto:

- a) Medicamentos a serem produzidos na Argentina e que são novidade no país;
- b) Medicamentos importados de algum país da Lista 2, autorizado e comercializado no país de origem e sem similares registrados na Argentina;
- c) Medicamentos fabricados em países não incluídos na Lista 1 e 2 e não autorizados para comercialização em nenhum país da Lista 1.

Medicamentos importados a serem registrados na Argentina devem ser registrados e comercializados nos países de origem. Quanto ao prazo para decisão sobre autorização de registro, a partir da entrega de solicitação de registro do medicamento, o Ministério da Saúde e Ação Social possui 120 dias para decidir sobre o pedido de registro. Sendo necessária a verificação da planta onde o medicamento é produzido o prazo para avaliação do produto será considerado a partir desta verificação. A renovação do registro de medicamento deve ser feita cada cinco anos (ARGENTINA, 1992b). É considerado medicamento novo na ANMAT o medicamento que satisfaz uma das condições apresentadas abaixo:

- a) Para o qual não exista medicamento similar registrado e comercializado na Argentina;
- b) Para o qual não exista similar registrado no mercado de pelo menos um dos países que compõe a Lista 1 dos países de referência.

Assim, segundo estabelecido pelo Decreto 150/92, verifica-se que na Argentina um medicamento é registrado como medicamento *novo* se não tiver sido registrado em nenhum país que compõem a Lista 1. Se o medicamento já estiver registrado e for importado de um dos países que compõem a Lista 1 será registrado na Argentina como medicamento *similar* (ARGENTINA, 1992b).

5.1.3 FDA

Nos Estados Unidos, que é um país que desenvolve pesquisa e fabrica medicamentos pioneiros, a lei que comanda a manufatura e a comercialização de farmacêuticos no país é o *Federal Food, Drug and Cosmetics Act* – FFDC. O regulamento determina que qualquer fabricante que queira lançar um medicamento inovador no mercado comprove que a nova droga é segura e efetiva para o uso desejado. O procedimento de aprovação é demorado e possui altos gastos. O fabricante do medicamento precisa realizar testes clínicos e entregar os resultados à análise do *Federal Drug and Food Administration* (FDA) através de requisição denominada *New Drug Application* (NISHIJIMA; BIASOTO JR.; LAGROTERIA, 2014).

A origem da FDA reporta-se ao século XIX, à fundação da Divisão de Química que era vinculada ao Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, em 1862. Em 1901 esta Divisão foi convertida em Departamento de Química e com a promulgação da Lei de Alimentos e Medicamentos, em 1906, foi iniciada a era moderna da agência. A denominação atual foi empregada em julho de 1930. A FDA está localizada atualmente dentro do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS), principal entidade do governo americano direcionada para a proteção da saúde da população e que é responsável pelo andamento de mais de trezentos programas direcionados para as mais variadas práticas na área da saúde (FDA, 2005).

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

Empresas, instituições de pesquisa e outras instituições que desejam testar seus medicamentos em seres humanos nos Estados Unidos devem inicialmente solicitar uma autorização para *Investigação de Novo Medicamento* (IND) a FDA. Este documento deve conter informações como a fórmula estrutural do princípio ativo, os resultados dos ensaios pré-clínicos (em culturas de células e animais) realizados em laboratório com a substância, informações sobre o processo de produção do medicamento e o planejamento que será adotado para os testes em seres humanos. Os ensaios com o medicamento em seres humanos, denominados ensaios clínicos, só podem ser realizados após revisão dos dados da IND pela FDA e por um grupo formado por cientistas e outros profissionais que supervisionarão a pesquisa clínica. Estes supervisores são responsáveis pela aprovação dos protocolos clínicos onde estão definidos os indivíduos que participarão dos ensaios clínicos, a relação de testes e procedimentos que serão realizados, o medicamento e as doses que serão estudadas, a duração dos testes e os objetivos dos estudos. É necessário também que o grupo de supervisores se certifique que os indivíduos selecionados para o estudo estejam informados sobre os riscos dos testes para sua saúde e que tenham dado consentimento expresso sobre sua participação na pesquisa clínica. Observadas as exigências éticas e legais para realização da pesquisa envolvendo seres humanos, os ensaios clínicos são realizados em quatro fases consecutivas (MEADOWS, 2002):

Fase I: os testes são normalmente conduzidos com voluntários sadios e os objetivos são determinar os efeitos adversos mais frequentes do medicamento e como o mesmo é metabolizado e eliminado do organismo humano. Visam avaliar principalmente a segurança do medicamento. O número de indivíduos envolvidos nesta fase pode variar de 20 a 80.

Fase II: se os estudos da Fase I não demonstrarem níveis de toxicidade inaceitáveis do medicamento, os estudos da Fase II poderão ser iniciados. Nesta etapa busca-se avaliar principalmente a eficácia do medicamento em pacientes doentes, mas também são avaliados os aspectos relacionados à segurança. O número de indivíduos envolvidos nesta fase pode variar de 100 a 300.

Fase III: se os ensaios realizados na Fase II revelarem que o medicamento apresenta eficácia clínica para a indicação proposta, os ensaios da Fase III poderão ser iniciados. Estes ensaios têm por objetivo dar continuidade à avaliação de segurança e eficácia do medicamento. O número de indivíduos envolvidos nesta fase pode variar de algumas centenas a 3000.

Fase IV: é realizada quando o medicamento já se encontra no mercado, podendo ser usado por um grande número de indivíduos. Nesta fase são avaliados os novos usos do medicamento, novas populações de pacientes e podem ser monitorados os efeitos adversos que surgem com o uso prolongado.

O contato entre os profissionais da FDA com os solicitantes de registro pode variar conforme a necessidade de informações para subsidiar o processo de desenvolvimento e avaliação do produto. Ao término dos ensaios clínicos de Fase II, normalmente acontece uma

reunião onde os profissionais da FDA e o fabricante discutem sobre como os ensaios clínicos da Fase III deverão ser conduzidos.

Sobre o registro de biológicos no FDA existe o *Biologics License Application* - Pedido de Licença Biológica (BLA). É uma solicitação de permissão para introduzir ou entregar, para introdução, um produto biológico ao comércio interestadual (21 CFR 601.2). O BLA é regulamentado sob 21 CFR 600 - 680. Um BLA é apresentado por qualquer pessoa jurídica ou entidade que esteja envolvida na fabricação ou um candidato a uma licença que assuma a responsabilidade pelo cumprimento dos padrões de produto e estabelecimento. O formulário 356h especifica os requisitos para um BLA. Isso inclui: Informação do Requerente; Informação de produto / fabricação; Estudos pré-clínicos; Estudos clínicos; e Marcação (FDA, 2018).

Existem ainda categorias diferentes de registro de medicamentos, como o aprovação acelerada, primeiro de uma classe, medicamento órfão, etc.

A FDA está constantemente procurando manter o equilíbrio certo de meticulosidade e oportunidade quando se trata de aprovar uma nova aplicação de medicamentos - *New Drug Application* (NDA) ou aplicação de licença biológica - *Biologic License Application* (BLA). Um certo nível de evidência em relação à eficácia e segurança de um NDA ou BLA é necessário antes que eles possam ser aprovados e se tornem disponíveis no mercado. No entanto, se os requisitos forem muito onerosos, pode atrasar a aprovação e os pacientes que poderiam se beneficiar não conseguirão o medicamento.

O Programa de Aprovação Acelerada da FDA permite certos medicamentos que tratam de doenças graves, onde há uma necessidade médica não atendida de ser aprovada, com base nos resultados de um “endpoint substituto” avaliado em estudos. Um endpoint substituto é um sinal cientificamente aceito de eficácia, como um teste de laboratório, imagem radiográfica ou sinal físico. Os resultados do estudo que avaliam um desfecho substituto provavelmente estarão disponíveis antes de desfechos de estudos mais lentos que possam mostrar benefício clínico verdadeiro, como taxas de sobrevida. Isso pode levar a aprovações mais rápidas de medicamentos para medicamentos qualificados (FDA, 2016).

A aprovação acelerada pode ser uma opção para medicamentos que tratam doenças graves, como o câncer, em que o curso da doença pode ser longo, e desfechos substitutos, como a avaliação do crescimento do tumor, podem ser concluídos mais rapidamente do que avaliar a sobrevida. Geralmente, estados de doença menos severos ou aqueles com uma variedade maior de opções de tratamento disponíveis provavelmente não são bons candidatos para aprovação acelerada (U.S., 2014).

Segundo Fleming (2005), em 1992, o FDA formulou um novo processo regulatório, muitas vezes referido como aprovação acelerada (AA). Sob o processo de AA, a aprovação de marketing pode ser fornecida para intervenções quando eles demonstraram ter efeitos convincentes sobre marcadores biológicos de nível 3, onde esses efeitos são razoavelmente prováveis de prever benefícios clínicos. Uma vez que AA tenha recebido uma intervenção, o patrocinador é responsável por completar, em tempo hábil, um ou mais ensaios clínicos que validarão que a intervenção realmente fornece benefícios significativos em medidas concretas de benefício clínico. Esses ensaios de validação devem atender a todos dos critérios usuais para a qualidade do estudo e da confiabilidade das conclusões, incluindo os níveis usuais de força estatística de evidência, que seriam necessários para fornecer aprovação regulatória completa em contextos fora do AA.

A motivação por trás do AA é fornecer aos pacientes acesso antecipado a novas intervenções promissoras para doenças que ameaçam a vida ou induzir uma morbidade irreversível, quando a inadequação das terapias existentes deixa uma importante necessidade clínica não satisfeita (FLEMING, 2005).

O programa de Aprovação Acelerada permite ao FDA mais flexibilidade em quais endpoints podem ser usados para aprovar um medicamento que ofereça um benefício sobre os

tratamentos atuais para uma doença grave ou potencialmente letal. Esses endpoints de aprovação acelerados podem incluir aqueles que mostram benefícios em uma duração mais curta do tratamento (quando uma demonstração de benefício de longo prazo é necessária para aprovação total) ou são considerados como “razoavelmente prováveis” para prever que um benefício clínico importante será visto (FDA, 2017).

Testes confirmatórios subsequentes devem ser conduzidos para apoiar a aprovação completa. CDER aprovou seis dos novos medicamentos de 2017 (13%) no âmbito do programa Aprovação Acelerada. A aplicação da aprovação acelerada traz medicamentos que podem fornecer avanços importantes para os pacientes mais cedo do que com as aprovações tradicionais (FDA, 2017).

Os novos medicamentos aprovados em 2017 que receberam a designação de Aprovação Acelerada foram: Aliqopa, Alunbrig, Bavencio, benznidazol, Calquence e Imfinzi (FDA, 2017).

O primeiro de uma classe (*First-in-class drug*) consiste no primeiro medicamento contendo composto que age em um alvo específico (e novo) a ser comercializado. Tanto a molécula de droga quanto o alvo são novos.

O FDA’s Center for Drug Evaluation and Research (CDER) identificou 15 dos 46 novos medicamentos aprovados em 2017 (33%) como primeira classe, que é um indicador do potencial do medicamento para um forte impacto positivo na saúde do povo americano. Essas drogas geralmente possuem mecanismos de ação diferentes dos das terapias existentes. Novel drogas aprovadas em 2017 identificadas como primeira em classe pelo FDA foram: Besponsa, Brineura, Dupixent, Emflaza, Giapreza, Hemlibra, Idhifa, Macrilen, Mepsevii, Ocrevus, Prevymis, Radicava, Rhopressa, Rydapt e Xermelo (FDA, 2017).

Com relação ao medicamento órfão (*Orphan Drugs*), um medicamento designado como medicamento órfão é aquele que foi desenvolvido especificamente para tratar uma condição médica rara, sendo a própria condição referida como “doença órfã”. Pode ser definida como medicamentos que não são desenvolvidos pela indústria farmacêutica para fins econômicos. razões, mas que respondem à necessidade de saúde pública. Na verdade, as indicações de um medicamento também podem ser consideradas “órfãs”, pois uma substância pode ser usada no tratamento de uma doença freqüente, mas pode não ter sido desenvolvida para outra indicação mais rara (SHARMA *et al.*, 2010).

O custo crescente do desenvolvimento de medicamentos, em sintonia com regulamentos rigorosos, associado ao baixo retorno sobre o investimento, geralmente tende a desencorajar os inovadores farmacêuticos de desenvolver produtos para populações de pacientes extremamente pequenas. Doenças raras em pequenas populações de pacientes, portanto “órfãs” pela indústria farmacêutica, tendo apenas algumas opções de tratamento medicamentoso disponíveis, são chamadas de “doenças órfãs” (SHARMA *et al.*, 2010).

Conforme definido nos Estados Unidos, qualquer medicamento desenvolvido sob o Orphan Drug Act de janeiro de 1983 (ODA) é um medicamento órfão. A ODA é uma lei federal relativa a doenças raras (doenças órfãs) que afeta menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos ou é de baixa prevalência (menos de 5 por 10.000 na comunidade) (SHARMA *et al.*, 2010).

5.1.4 MHRA

Dentre as agências reguladoras controladas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) foi a selecionada, sendo um órgão do governo britânico que foi criado em 2003 para reunir as funções da Agência de Controle de Medicamentos (MCA) e da Agência de Dispositivos Médicos (MDA) (MHRA, 2012).

Estes incluem a regulação de medicamentos e dispositivos médicos e equipamentos utilizados na área da saúde e a investigação de incidentes prejudiciais. A MHRA agora também cuida de sangue e hemoderivados, trabalhando com os serviços de sangue do Reino Unido, provedores de assistência médica e outras organizações relevantes para melhorar a qualidade e a segurança do sangue. O principal objetivo da Agência é salvaguardar a saúde pública (MHRA, 2012).

No geral, os processos para registro de medicamentos na União Europeia são denominados centralizado e descentralizado. Através destes mecanismos os fabricantes de medicamentos conseguem autorização para que seus produtos sejam comercializados em mais de um país na União Europeia. Quando o fabricante deseja comercializar seu produto em apenas um país da União Europeia, o processo selecionado será a solicitação de registro nacional (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

O processo descentralizado é usado para a solicitação de registro da maior parte dos medicamentos. Por meio deste procedimento uma empresa farmacêutica solicita a autorização para registro de seu medicamento à autoridade sanitária oficial de determinado país da União Europeia e, obtendo o registro, a empresa pode solicitar a aprovação para a comercialização do medicamento em outros países da Comunidade, baseando-se no princípio do reconhecimento mútuo entre os países que integram a União Europeia. Quando um Estado-Membro não aprova o registro para comercialização de um medicamento registrado em outro país da Comunidade, a EMA assume o papel na arbitragem deste processo, cabendo à Comissão Europeia tomar a decisão final a partir do parecer emitido pela EMA (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

O processo centralizado é realizado quando o fabricante solicita o registro do produto diretamente à EMA. Um registro aprovado através do processo centralizado garante que o medicamento poderá ser comercializado em todos os países da União Europeia. Há um conjunto de medicamentos que só pode ser comercializado na União Europeia se registrado através do processo centralizado (EUROPEAN COMMISSION, 2016). Segue abaixo:

- a) Medicamentos para aplicação humana que contenham uma substância ativa nova ainda não autorizada na Comunidade Europeia, e cuja indicação terapêutica seja o tratamento de uma das seguintes patologias:
 - síndrome de imunodeficiência adquirida;
 - neoplasias;
 - doenças neurodegenerativas;
 - diabetes
- b) Medicamentos produzidos através de um dos seguintes processos biotecnológicos:
 - tecnologia do DNA recombinante;
 - expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente ativas em procariontes e eucariontes, incluindo células mamíferas transformadas;
 - métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais.
- c) Medicamentos designados como medicamentos órfãos, segundo o Regulamento (CE) n.º 141/2000;
- d) Medicamentos veterinários destinados como potenciadores de rendimento para favorecer o crescimento dos animais tratados ou aumentar a sua produtividade.

Certos medicamentos que não se encaixam nas categorias listadas acima podem conseguir autorização de inserção no mercado concedida pela EMA se o solicitante do registro provar que o medicamento consiste em uma inovação significativa no plano terapêutico, científico ou técnico, capaz de justificar uma concessão de registro comunitário (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

Caso o medicamento constituir um grande interesse do ponto de vista da saúde pública, principalmente quando se refere a uma inovação terapêutica, o solicitante pode requisitar um procedimento de avaliação acelerado para o seu medicamento, tendo que o pedido ser

devidamente fundamentado. Caso o CPMP aceitar o pedido, o prazo para expedição do parecer para a Comissão Europeia é encurtado de 210 dias para 150 dias (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

Produtores de medicamentos que queiram requisitar o registro de seus produtos na EMA precisam entregar o dossiê do produto possuindo informações relativas à qualidade, segurança e eficácia do medicamento e estas informações precisam estar organizadas em módulos (relativos à qualidade, segurança e eficácia) que constituem o Documento Técnico Geral (CTD) para o Registro de Medicamentos de Uso Humano (EUROPEAN COMMISSION, 2006).

O requerente de registro de medicamento na EMA deve informar ainda os dados relativos a comercialização do medicamento em outros países, qualquer resultado novo ou diferente relativo a segurança do medicamento e relativo as ações regulatórias relacionadas à segurança do mesmo. Além destas informações, o requerente deverá ainda apresentar no CTD as conclusões relativas aos perigos e benefícios do medicamento, quando o mesmo é comparado com alternativas farmacológicas existentes para tratamento da doença ou com nenhum tratamento farmacológico, quando esta for uma alternativa clinicamente aceitável.

Em se tratando de medicamentos que contenham substâncias ativas existentes na constituição de medicamentos já comercializados, mas que ainda não tenham sido associadas para fins terapêuticos, necessitam ser informados os resultados dos novos ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à associação (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

As agências reguladoras incumbidas pela fiscalização das empresas produtoras dos medicamentos registrados na EMA são as autoridades dos Estados-Membro que concederam a autorização de fabricação do medicamento. A vistoria nestas empresas pode ser realizada no decorrer do processo de avaliação do pedido de registro do medicamento.

As medidas adotadas pela agência europeia para produção e registro de medicamentos na União Europeia são influenciadas atualmente pelo procedimento de harmonização dos regulamentos técnicos sanitários, mencionado anteriormente. Desta forma, os manuais elaborados pela EMA para orientação das empresas farmacêuticas possuem regras para a fabricação e registro de medicamentos que já foram harmonizadas com outros países.

Posteriormente a permissão para registro, os resultados da análise do dossiê são sintetizados em um documento denominado Sumário de Características do Produto (SPC). Ainda é elaborado um Relatório Europeu de Avaliação Pública (EPAR) para o medicamento registrado que pode ser acessado na página eletrônica da EMA.

Se o fabricante é impossibilitado de informar dados importantes a respeito do medicamento que objetiva registrar (indicação clínica do novo medicamento é pouco conhecida e rara, os conhecimentos científicos relativos a doença e o medicamento são insatisfatórios, etc.) a EMA pode fornecer uma aprovação temporária. Assim sendo o fabricante assume a responsabilidade de informar, durante o tempo de comercialização do produto, dados necessários para a aquisição do registro permanente (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

Vale ressaltar que o registro sanitário de medicamentos na União Europeia precisa ser renovado cinco anos após a autorização do registro e, a partir daí, tem validade ilimitada. Além de que, qualquer autorização não utilizada no decorrer de três anos seguidos, ou seja, que não tenha dado início à inserção de um medicamento no mercado dos Estados-Membros durante este tempo, é considerada caducada (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As agências reguladoras dos países onde as atividades de pesquisa e desenvolvimento são escassas adotam prazos legais menores para avaliação e permissão de registro que países como EUA e países europeus, onde se realiza pesquisa e desenvolvimento e os avaliadores dispõem mais informações a respeito dos produtos que vão analisar. O período para autorização do

registro sanitário de medicamentos no Brasil é ainda norteado por uma Lei de 1976 que estabeleceu um período de 90 dias. O desenvolvimento científico-tecnológico sucedido nas últimas décadas trouxe também a necessidade inserir várias exigências para a comprovação da qualidade, segurança e eficácia dos novos medicamentos, tornando mais demorado o procedimento de autorização de registro sanitário. Levando em consideração estas questões, tem necessidade de se atualizar a legislação brasileira vigente, estabelecendo, aliás, medidas de priorização nas análises dos processos e de retificação e cancelamento de registros de medicamentos.

Para pesquisas futuras, sugere-se que seja pesquisado o processo de registro de medicamentos novos também em outras agências reguladoras.

REFERÊNCIAS

ARGENTINA. Decreto 1269 de 20/07/1992. **Políticas Nacionales de Salud Ministerio de Salud y Acción Social**. 1992a.

ARGENTINA. **Decreto nº 150 de 23/01/92** (Texto ordenado de acuerdo com las modificaciones de los Decretos nº 1.890/92 y 177/93). Normas para el Registro, Elaboracion, Fraccionamiento, Prescripcion, Expendio de Medicamentos.05/08/05. 1992b.

BOTELHO, S. F.; MARTINS, M. A. P.; REIS, A. M. M. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 23, n. 1, p. 215-228, 2018.

BRASIL. Congresso Nacional. **Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**.

BRASIL. **Lei nº 9.782**, de 26 de janeiro de 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

COUTO, M. V. L. **A pré-qualificação de medicamentos: análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS e da ANVISA**. 2014. 176 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2014.

EUROPEAN COMMISSION. **Pharmaceuticals in the European Union**. Luxembourg: Eur-Op, 2000 - 36 p. Eur-Op catalogue n° NB-30-00-059-EN-C, EN.

EUROPEAN COMMISSION. Notice to Applicants. Medicinal Products for Human Use, Volume 2B. **NTA**, v. 2B-CTD, foreword & introduction, edition June 2006.

EUROPEAN COMMISSION. HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL. Notice to Applicants. Volume 2A Procedures for marketing authorization, Chapter 1, Marketing authorization. Brussels. 2016.

FDA. **Biologics License Applications (BLA) Process (CBER)**. 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicsLicenseApplicationsBLAProcess/>>. Acesso em: 3 ago. 2018.

FDA. **Department of Health Human Service: What We Do**. 2005.

FDA. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - ADVANCING HEALTH THROUGH INNOVATION. 2017 New Drug Therapy Approvals. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ReportsBudgets/UCM591976.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2018.

FLEMING, T. R. Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process. The challenges are greater than they seem. **Health Affairs**, v. 24, n. 1, p. 67-78, 2005. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/45e7/f6ce6704d3b4338f67b7ab04ed14dbd82452.pdf>>. Acesso em: 3 ago. 2018.

LUCCHESI, G. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. 326 f. Tese (Doutorado) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

MASTROIANNI, P. C.; LUCCHETTA, R. C. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 32, n. 1, p.127-132, 2011.

MEADOWS, M. The FDA's drug review process: ensuring drugs are safe and effective. **FDA consumer magazine**, v. 36, n. 4. 2002.

MHRA. **Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know**. Revised and updated April 2008. © copyright MHRA 2008, 2012.

NISHIJIMA, M.; BIASOTO JR., G.; LAGROTERIA, E. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade em um mercado regulado. **Economia e Sociedade**, Campinas, v. 23, n. 1 (50), p. 155-186, abr. 2014.

OMS. **Medicines: International Cooperation and Harmonization**. Organização Mundial da Saúde; 2011.

PERFEITO, J. P. S. **O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento**. 2012. 163 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Disponível

em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/10429/1/2012_JoaoPauloSilverioPerfeito.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2018.

REDIGUIERI, C. F.; DIAS, A. P.; GRADIM, M. M. Registro de Medicamentos Novos. In: VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. (Coord.). **A regulação sanitária de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. cap. 02.

SANDRI, M. M. S.; DE SETA, M. H.; LUIZA, V. L. Autoridades reguladoras de medicamentos sul-americanas: uma análise a partir de regras organizacionais. **Rev Panam Salud Publica**, v. 34, n. 3, p. 169-175, 2013.

SANTANA, T. T. O. **Registro de Medicamentos na Anvisa X Programa de Pré-Qualificação da OMS: diferenças e similaridades entre requisitos**. 81 f. Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas. Rio de Janeiro, 2017.

SHARMA, A.; JACOB, A.; TANDON, M.; KUMAR, D. Orphan drug: Development trends and strategies. **J Pharm Bioallied Sci.**, v. 2, n. 4, p. 290-299, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996062/>>. Acesso em: 3 ago. 2018.

SOARES, M. L. C. *et al.* Eficiência regulatória: análise de sobrevivência aplicada a trajetória de registro de medicamentos genéricos. **Texto para Discussão**. Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada. Brasília: Livraria do IPEA, set. 2012.

U.S. Department of Health and Human Services. **Guidance for industry**. Expedited programs for serious conditions – drugs and biologics. 2014. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM358301.pdf>>. Acesso em: 3 ago. 2018.

WHO (World Health Organization). **10th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)**. Geneva: WHO, 2002a.

WHO (World Health Organization). The Impact of Implementation of ICH Guidelines in Non-ICH Countries. **Regulatory Support Series**, n. 9. Geneve:WHO, 2002b.