

## Capítulo 7

### Regulamentação sanitária para o registro de Medicamentos Novos no Brasil

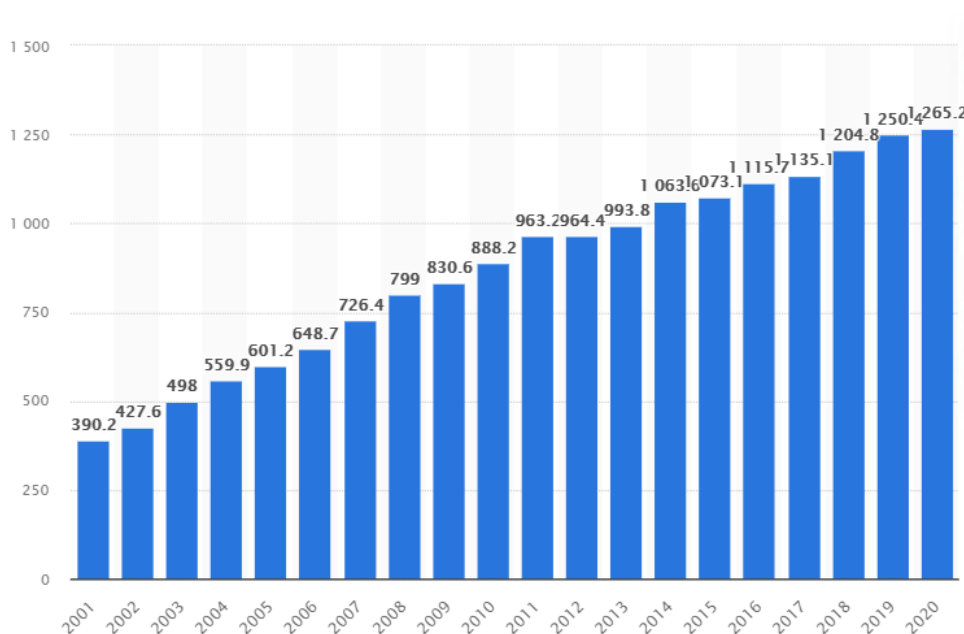
Giovanna Bonfante Borini  
Joelmir Lucena Veiga da Silva

#### Introdução

Este capítulo visa proporcionar uma visão geral e técnica de como se dá a regulamentação sanitária para o registro de medicamentos novos junto à ANVISA para sua posterior comercialização, e o cenário atual das legislações.

#### O mercado farmacêutico mundial e brasileiro

No final de 2020, o mercado farmacêutico global total foi avaliado em cerca de 1,27 trilhão de dólares americanos. Este é um mercado em expansão, como mostra a Figura 5, onde podemos observar um aumento significativo em relação a 2001, quando o mercado estava avaliado em apenas 390 bilhões de dólares americanos.



**Figura 5 - Receitas do mercado farmacêutico mundial de 2001 a 2020 em bilhões de dólares americanos.** (Fonte: <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>)

O mercado brasileiro tem grande importância no cenário global, apesar de responder apenas por aproximadamente 2% do mercado mundial em 2019. É o principal mercado na América Latina, estando à frente de México, Colômbia e Argentina.

Isso se dá pelo fato do Brasil ser o 6º País com a maior população do mundo combinado com o acesso à saúde permitido pelo Sistema Único de Saúde (SUS); e o envelhecimento cada vez maior da população.

Em 2018, por exemplo, o Brasil esteve oscilando entre a 6ª e a 7ª posições no ranking mundial, ficando atrás apenas de países como Estados Unidos, China, Japão, Alemanha e Itália. Seis anos antes, em 2013, ocupava a 8ª posição, evidenciando a constância e o potencial de crescimento.

Um levantamento realizado pelo Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (Sindusfarma) aponta que o mercado brasileiro de medicamentos no Canal Farmácia movimentou R\$ 76,98 bilhões em 2020, com venda equivalente a 4,7 bilhões de unidades (caixas), segundo o levantamento da consultoria IQVIA. Previsões da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma) mostram que o Brasil pode chegar à 5ª posição do ranking até o ano de 2023, caso consiga superar alguns obstáculos, entre eles o acesso a tratamentos mais modernos para doenças complexas como câncer e problemas degenerativos e neurológicos.

O maior mercado farmacêutico do mundo é o dos EUA. Abaixo, confira o ranking global com a comparação entre a lista dos 10 principais mercados de 2018 e a projeção para 2023 (QUINTANS, 2021).

Posição	2018	Projeção para 2023
1	Estados Unidos	Estados Unidos
2	China	China
3	Japão	Japão
4	Alemanha	Alemanha
5	França	<b>Brasil</b>
6	Itália	Itália
7	<b>Brasil</b>	França
8	Reino Unido	Reino Unido
9	Espanha	Índia
10	Canadá	Espanha

\* A posição de cada país no ranking é definida de acordo com o percentual de seu faturamento comparado ao dos Estados Unidos, o mercado do Brasil, por exemplo, representa 7% do faturamento dos EUA, o que o faz ocupar o 7º lugar.

A indústria farmacêutica vem passando por uma transformação massiva com o surgimento de novas tecnologias, novas abordagens de manufatura 4.0 que são mais econômicas e mais eficientes. Isso também é observado nas tendências atuais e aprovações recentes de medicamentos por órgãos reguladores em todo o mundo. Um

estudo realizado sobre medicamentos novos registrados no Brasil no período de 2003 a 2013 elencou os seguintes dados sobre números de registros concedidos pela ANVISA: <sup>1</sup>

**Tabela 1 - Características dos 159 novos medicamentos registrados no Brasil de 2003 a 2013.**

Características	Número de Medicamentos	%
Fármaco químico	118	74,2
Fármaco biológico	41	25,8
First in class *	51	32,1
Grau de inovação		
Farmacológica	66	41,5
Moderada	34	21,4
Importante	28	17,6
Modesta	24	15,1
Tecnológica	7	4,4

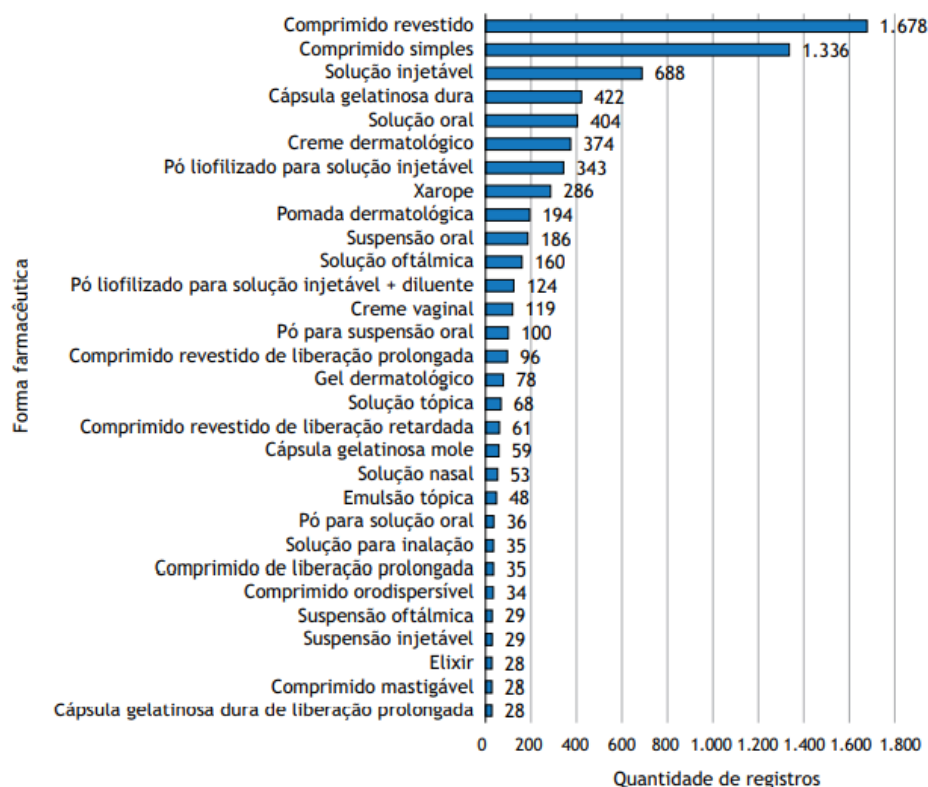
\**First in class* – primeira molécula

Dos 159 medicamentos elencados no estudo, em relação à natureza do processo de obtenção, 118 (74,2%) eram fármacos químicos e 41(25,8%) biológicos. Com relação ao grau de inovação dos 159 medicamentos, 28 (17,6%) foram classificados como inovação importante, 34 (21,4%) como moderada, 24 (15,1%) como modesta, 66 (41,5%) como farmacológica e 7 (4,4%) como tecnológica (Tabela 1). Quanto ao grau de inovação dos 51 medicamentos *first in class*, 10 (19,6%) foram classificados como inovação importante, 15 (29,4%) como moderada, 10 (19,6%) como modesta, e 16 (31,4%) como farmacológica (BOTELHO; MARTINS; REIS, 2018).

Outro estudo realizado por Botelho apresenta um panorama geral dos medicamentos sintéticos registrados no Brasil nas categorias de novos/inovadores, genéricos e similares no contexto de avaliar cerca de 20 anos após a criação da Anvisa e da política dos genéricos e após a intensificação da regulação de medicamentos no país. Foram localizados 6.454 processos de registros de medicamentos sintéticos válidos, que correspondem a 7.721 produtos diferentes. A base de dados não permitiu que os processos de registros de medicamentos novos e inovadores fossem separados entre si. Foi

verificado que mais de 18% dos produtos registrados foram medicamentos novos ao longo dos 20 anos de existência da ANVISA, sendo a maioria dos registros de medicamentos genéricos e similares. Este estudo ainda aponta que cerca de 60,0% dos processos de registro ativos (4.112; 63,7%) estão concentrados em 30 empresas. A maioria dessas empresas é de capital nacional. É sabido que a indústria nacional detém grande parte do mercado de medicamentos genéricos e similares. Por fim, este estudo mostrou que identificados 886 princípios ativos isolados diferentes e 371 associações medicamentosas diferentes. Em ambos os casos, verifica-se predominância dos medicamentos de uso esporádico, em especial, dos analgésicos, antitérmicos e antimicrobianos.

Este estudo ainda traz um levantamento do número de produtos sintéticos e semissintéticos registrados por forma farmacêutica, como pode ser visto na Figura 6. As formas sólidas orais são as predominantes, sendo os comprimidos a grande maioria esmagadora confirmando a importância desta forma farmacêutica no mercado de medicamentos. A seguir, podemos identificar os medicamentos de uso injetável, que são utilizados principalmente em ambiente hospitalar e, embora não possuam todas as comodidades dos produtos de uso oral, por vezes são a alternativa mais adequada, por apresentarem maior velocidade de ação, maior biodisponibilidade e menor susceptibilidade ao metabolismo hepático inicial (efeito de primeira passagem). Em terceiro lugar são encontrados os medicamentos de uso tópico que, em sua maioria, são utilizados para liberação local de ativos.



**Figura 6 - Número de produtos sintéticos e semissintéticos registrados por forma farmacêutica.** Fonte: Franca et al. (2020).

Como mostrado até agora, os medicamentos novos/inovadores, genéricos e similares compreendem os produtos cujos insumos farmacêuticos ativos são de origem sintética ou semissintética e correspondem à maioria dos produtos regulamentados pela Anvisa.

Se no Brasil são a maioria, isso também ocorre mundialmente. Por exemplo, em 2018, 59 medicamentos novos obtiveram aprovação regulatória do FDA dos EUA, dos quais 71% dos medicamentos eram de moléculas sintéticas.

Essa representatividade na regulação também se reflete no mercado. Dados do ano de 2019 mostram que medicamentos com moléculas sintéticas responderam por até 90% do total das vendas globais de medicamentos. Dentro do mercado global de 2020, ainda foram a maioria representando mais de 65% das receitas (GRAND VIEW RESEARCH, 2020). Os produtos enquadrados nesta categoria são regulamentados pela RDC n° 200/20178 e pela RDC n° 73/2016. Porém, nos últimos anos, os produtos biológicos estão cada vez mais ganhando força demonstrando eficácia promissora para o tratamento de doenças autoimunes e câncer, entre outras. Devido aos investimentos substanciais e abordagens inovadoras, os produtos biológicos estão ganhando atenção significativa. No início de 2020, 7 dos 10 medicamentos mais vendidos no mundo eram biológicos.

## **Pesquisa Desenvolvimento e Inovação (P&D&I)**

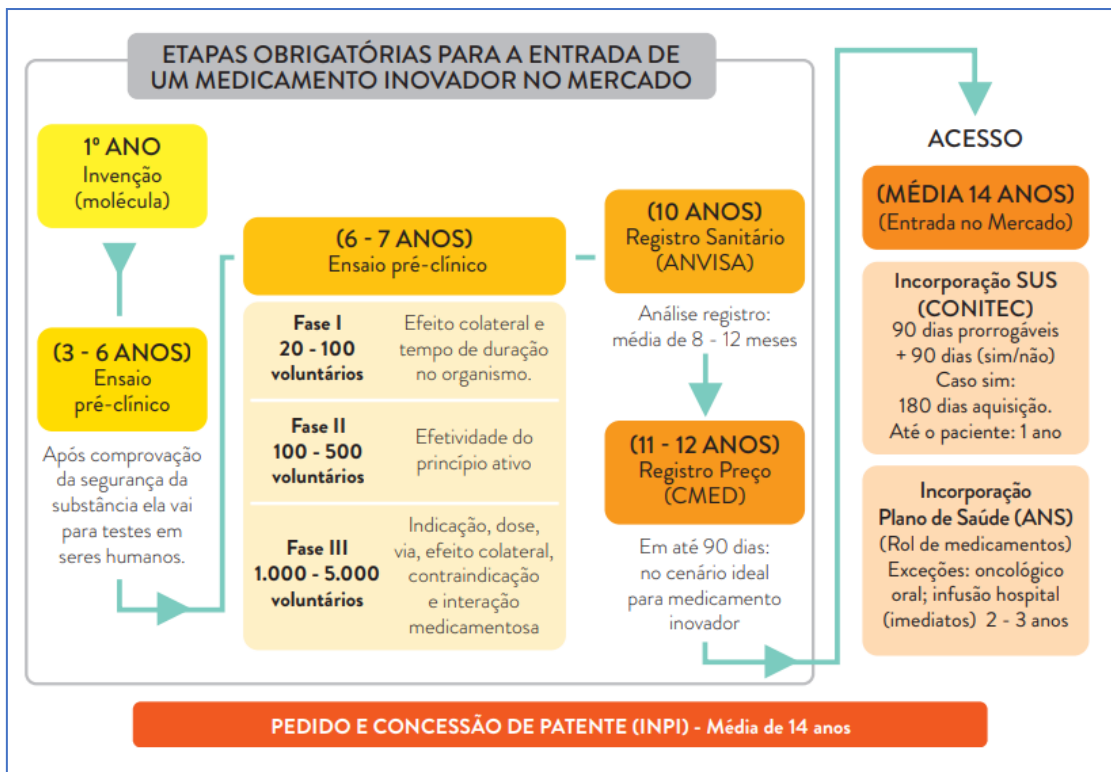
A pesquisa e desenvolvimento de medicamentos novos impulsionam o mercado farmacêutico. Por exemplo, no Brasil, de acordo com o Guia Interfarma 2020, o mercado institucional formado por governos, clínicas e hospitais, cresceu 57,5% desde 2015, muito pela descoberta de medicamentos inovadores, que são indicados para o tratamento de doenças complexas, como câncer, problemas degenerativos e doenças raras (INFARMA, 2020).

Mais do que qualquer outra indústria, o setor farmacêutico é altamente dependente de pesquisa e desenvolvimento, com algumas empresas investindo cerca de 20% de suas receitas de vendas em projetos de P&D. A descoberta de novos medicamentos é vital para o crescimento contínuo das empresas farmacêuticas, e as vendas de novos medicamentos de marca podem fornecer contribuições consideráveis para as receitas totais. No entanto, a perda da proteção da patente pode ter consequências graves, e a competição de medicamentos genéricos é um grande desafio para as empresas. A expiração de uma patente de produto pode resultar em uma redução significativa nas receitas, conforme experimentado pelo Lipitor da Pfizer a partir de 2012 (STATISTA, 2020).

Dentre 169 países, o Brasil ocupa a 66ª posição no ranking mundial de inovação, segundo o Global Innovation Index 2019 (GII), um dos mais importantes relatórios do segmento. Comparado a 2018, o País caiu duas posições. Uma classificação ruim, considerando que o Brasil é a 9ª maior economia do mundo, segundo o Fundo Monetário Internacional (FMI). Um dos fatores determinantes para a queda no ranking foi a piora na avaliação de ações que estimulam a inovação no País, como o incentivo à pesquisa.

## **Patentes**

Os dez países com mais pedidos para registro de patentes somam 3,3 milhões de inovações em potencial. O Brasil, contudo, registrou pouco menos de 25 mil pedidos no ano. A China lidera mundialmente os pedidos de patentes, com mais de 1,5 milhão de registros em 2018, o que representa um aumento de 11,6% sobre o ano anterior. A criação de um medicamento novo leva, em média, 10 anos (Figura 7). Os laboratórios chegam a investigar até 10 mil moléculas até que uma seja considerada segura e eficiente.



**Figura 7 – Etapas e tempo envolvidos no registro de novo medicamento.**

Fonte: INFARMA, 2020.

A obtenção de patente para a nova entidade farmacêutica é a garantia para a empresa inventora poder explorar comercialmente a sua descoberta com exclusividade. O registro de medicamento é uma autorização sanitária concedida para que os medicamentos industrializados possam ser fabricados e comercializados. A exigência do registro sanitário prévio à comercialização é uma das medidas fundamentais e básicas para a proteção da saúde da população. Esta regulação acontece mundialmente, através das autoridades regulatórias dos países que regulam os medicamentos de formas específicas. Toda a cadeia de medicamentos é regulada, abrangendo a pesquisa e o desenvolvimento, a produção e o consumo dos produtos farmacêuticos. O propósito dessa ação é melhorar a disponibilidade de medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade tornando possível a prática do uso racional.

Como medida de saúde pública, compete às agências reguladoras averiguar a segurança, a eficácia e a qualidade dos produtos farmacêuticos, assim como divulgar dados precisos e importantes a respeito dos medicamentos. Além disso, deve haver comprometimento na elaboração da legislação para regulamentação dos produtos farmacêuticos, dos ensaios de qualidade, segurança e eficácia e pela veracidade dos dados acerca dos medicamentos.

A concessão do registro de medicamento é um dos instrumentos mais relevantes definidos pelo controle sanitário e pela regulação oficial, pois é permitido ao órgão regulador o acompanhamento, a avaliação e o controle de produtos sob seu regime. 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 (PINHEIRO; RIBEIRO, 2018).

No Brasil, de acordo com a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, o registro de medicamento é uma “inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem”.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi instituída por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, com a finalidade de coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, destinado a eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde. A Anvisa foi criada após uma grande crise sanitária no Brasil, no final da década de 1990, causada, dentre outros fatores, pelo crescente número de falsificação de medicamentos, fato que demonstrava a necessidade de um órgão regulatório no país na área sanitária (OLIVEIRA, 2020).

A Anvisa tem como missão promover a proteção da saúde da população, realizando, para isso, o controle sanitário da produção e da comercialização de produtos sujeitos à vigilância sanitária. É neste contexto que se sustenta a importância de se regular o registro e a sua renovação, tendo em vista o risco sanitário relacionado ao uso de medicamentos.

A Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 ainda define que o registro possui um prazo de validade de cinco anos e que, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade, as empresas detentoras de registro de medicamentos devem submeter à Anvisa a solicitação de renovação de registro. Essa mesma legislação estabelece que a Anvisa deve analisar os pedidos de renovação até o fim do quinquênio de validade do registro. Se esse prazo for descumprido, o registro é revalidado automaticamente. No entanto, em 21 de janeiro de 2020, entrou em vigor a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 317 de 22 de outubro de 2019 que amplia o prazo de validade do registro para 10 anos e também define a documentação necessária para manutenção de sua validade.

As petições de renovação de registros foram alteradas pela publicação da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, fez com que a análise destas petições se tornasse atividade de menor complexidade.

A Gerência-geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) é a área técnica da Anvisa que possui a atribuição de registrar os medicamentos, bem como realizar a renovação desses registros. Atividades estas realizadas por suas áreas subordinadas: Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED); e Coordenação de Pós-Registro de Medicamentos de Menor Complexidade (CPMEC).

De acordo com o relatório publicado pelo Sindusfarma, atualmente a Anvisa é reconhecida como uma das melhores Agências Sanitárias do mundo. A Lei 13.411/16 estabeleceu prazos para aprovação dos registros e pós registros no Brasil, concedendo previsibilidade às empresas farmacêuticas instaladas no país (SINDUSFARMA, 2020). O relatório ainda defende que a regulação sanitária deve ser sim um instrumento de garantia de qualidade e segurança dos medicamentos, e de proteção ao consumidor, sem criar limitações desnecessárias à indústria. Para alcançar esse objetivo, os órgãos regulatórios precisam se aparelhar com pessoal e infraestrutura suficientes para desempenhar sua função com abrangência e eficácia.

Em termos de preços de produtos farmacêuticos, a Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico (CMED) impõe um limite de preço para a maioria dos medicamentos após a concessão da autorização de comercialização. Não existe legislação supranacional aplicável no Brasil. No entanto, a ANVISA incorpora as regras do Mercosul. Também está gradualmente cumprindo os padrões da Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) (RIBEIRO; VIANNA; ATTORNEYS, 2020)

É a ANVISA que estabelece toda legislação que norteia as atividades de pesquisa e desenvolvimento, produção e comercialização dos medicamentos novos no Brasil, com o objetivo de assegurar sua qualidade, segurança e eficácia. Segunda a ANVISA, no Brasil em 2018 existiam cerca de 25 mil medicamentos no mercado, sendo que, desses poucos mais de 12 mil foram comercializados no ano anterior. Ou seja, apenas a metade dos produtos registrados pelos laboratórios farmacêuticos foi colocada no mercado no ano de 2017.

Como estratégia para garantir acesso da população a medicamentos que trazem mais impacto para a saúde pública, a ANVISA prioriza o registro de medicamentos novos

e de genéricos inéditos, pois entende que assim atua aumentando a concorrência de mercado, que puxa os preços para baixo, ou aprovando tratamentos inéditos no país. A aprovação de medicamento novo amplia as opções de tratamento à disposição de médicos e pacientes. O genérico inédito é o genérico concorrente de outro produto que antes estava sozinho no mercado. Ou seja, a Anvisa dá prioridade para o registro de genéricos que vão entrar em mercados onde o consumidor ainda não conta com opções. Seguindo a lei da oferta e da procura, o registro desses produtos força uma concorrência de preços que é benéfica para o consumidor (ANVISA, 2022a).

Somente em 2016, a ANVISA concedeu 882 registros, contra 773 novos produtos registrados em 2015 e 366 no ano de 2014. Dos 882 registros, 61 foram de medicamentos novos e 28 de genéricos inéditos no país (ANVISA, 2022b).

Veja alguns produtos novos aprovados em 2016, com a principal indicação terapêutica de cada um:

Medicamento	Indicação
Praluent® (alirocumabe)	<u>controle do colesterol</u>
Eloctate® (alfaefmorococogue)	<u>controle de hemorragias como substituto do fator VIII</u>
Upelior® (diaspartato de pasireotida)	<u>tratamento da doença de Cushing</u>
Repatha® (evolcumabe)	<u>controle do nível de colesterol</u>
Inovelon® (rufinamida)	<u>tratamento de convulsões</u>
Zurampic® (lesinurade)	<u>tratamento da gota</u>
Entresto® (sacubitril/valsartana)	<u>insuficiência cardíaca crônica sintomática com fração de ejeção reduzida</u>

Por lei, o genérico entra no mercado com um preço, no mínimo, 35%, menor que o valor do medicamento de referência, levando a uma redução geral nos preços dos medicamentos concorrentes. Além dos 28 genéricos inéditos de 2016, a Anvisa aprovou ainda 7 genéricos com concentrações ou formas inéditas.

### **Medicamento industrializado e medicamento magistral: registro**

Conforme dito anteriormente para a comercialização de um medicamento industrializado no Brasil, as empresas devem obter autorização sanitária da ANVISA através da solicitação do registro do mesmo neste órgão. No entanto, para os

medicamentos preparados em Farmácias Magistrais, a regulamentação sanitária define outras exigências para garantia da qualidade, segurança e eficácia destes produtos.

Abaixo são elencadas as principais diferenças entre o medicamento industrializado e o magistral.

Medicamento industrializado	Medicamento magistral
Os medicamentos industrializados devem ser registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária para serem comercializados.	Os manipulados têm as empresas (farmácias de manipulação) certificadas e fiscalizadas pelos serviços de vigilância sanitária dos estados e municípios brasileiros.
São produzidos em dosagens ou concentrações padronizadas, de modo a serem utilizados por um grande número de pacientes.	São prescritos e manipulados numa dosagem ou concentração específica para cada paciente, sendo, portanto, de uso personalizado.
São produzidos nas indústrias em grandes quantidades, utilizando equipamentos que têm capacidade para fabricar lotes de até milhares de unidades.	São manipulados para atender a uma prescrição médica e em quantidade suficiente para atender às necessidades específicas do paciente.
Devem ser fabricados de acordo com as exigências de boas práticas de fabricação.	Devem ser fabricados de acordo com as exigências de boas práticas de manipulação
O prazo de validade deve ser definido com base em estudos de estabilidade exigidos pela legislação, que pode ser de 1 a 5 anos.	O prazo de validade deve ser definido com base em avaliação técnico-científica exigida pela legislação e normalmente está vinculado ao período de tratamento do paciente.

### Situação atual do registro de medicamentos novos

Para solicitação de registro, a empresa interessada deve apresentar uma um dossiê que contempla as seguintes partes:

- Parte documental: comprovação da regularidade da empresa;

- Parte técnica/farmacotécnica, relacionada à qualidade do produto a ser comercializado;

- Relatórios de comprovação de eficácia e segurança obtidos através de estudos.

A regulamentação sanitária não é estática, pelo contrário, é uma regulamentação que está em constante evolução e passou por muitas mudanças desde a criação da Lei dos Genéricos em 1999, que configurou um divisor de águas na política nacional e medicamentos.

Um marco legal importante após a criação da Lei dos Genéricos aconteceu no ano de 2003, quando a ANVISA apresentou regras mais rígidas e maiores exigências para o registro de medicamentos, em acordo com a Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde (ANVISA, 2004).

Nesta nova política ficou estabelecido o reconhecimento de três categorias principais para o registro de medicamentos: homeopáticos, fitoterápicos e substâncias quimicamente definidas (medicamentos sintéticos e semissintéticos). Cada categoria, por conta de suas especificidades, recebeu legislação própria.

A Homeopatia afirma que os medicamentos têm propriedades terapêuticas produzidas por uma energia vital proveniente do processo de dinamização de extratos vegetais, animais ou minerais.

A Fitoterapia entende que os extratos vegetais, compostos de substâncias produzidas pela natureza, são tão ou mais seguros e eficazes que os produzidos sinteticamente.

A produção de medicamentos com substâncias quimicamente definidas faz uso da tecnologia de produção oriunda de sínteses químicas ou biológicas ou do isolamento de substâncias da natureza.

Outros pontos que nortearam as mudanças nas exigências de registro foram:

- Verificação da qualidade quanto à reprodutibilidade (igualdade entre lotes), segurança e eficácia terapêutica dos medicamentos dentro das três categorias, por meio de comprovação laboratorial ou de estudos clínicos;

- Controle da matéria-prima;

- Redefinição das categorias de venda para medicamentos: isentos de prescrição médica, com prescrição médica e controlados;

- Exigência da certificação de Boas Práticas de Fabricação para a concessão de registro para linha de produção de medicamentos;

- Redução da assimetria de informação (diferenças dos níveis de informação na cadeia prescritor-farmácia-paciente) e aumento do controle sobre o direcionamento e conteúdo adequados da propaganda de medicamentos; as bulas e rótulos são instrumentos de informação sobre medicamentos dirigidos aos pacientes, dispensadores e prescritores por parte da indústria. Estes instrumentos costumavam a ser usados para fins de marketing e não havia controle por parte da Vigilância Sanitária sobre o conteúdo das bulas. Este ano será lançado um Compêndio de Bulas de Medicamentos que suprirá a necessidade de informação para pacientes, dispensadores e prescritores. As informações que estavam presentes nas bulas dos medicamentos em seu país de origem, não poderão ser suprimidas. Similares e genéricos deverão seguir o conteúdo das bulas dos medicamentos de referência.

- Aumento do controle da venda de medicamentos de tarja preta;

- Participação nas estratégias que facilitam o acesso a medicamentos pela maior parte da população. A aprovação de um medicamento novo no Brasil passou a levar conta dados de preço no mercado internacional, para que o governo possa negociar valores adequados ao consumidor brasileiro. Os medicamentos genéricos, no momento do seu lançamento, são 35% mais baratos que os medicamentos de referência. Os laboratórios oficiais que produzem medicamentos distribuídos pelo SUS, gratuitamente, são isentos das taxas da Anvisa e têm prioridade na análise de seus processos. A execução da política de controle de preços de medicamentos é definida pela Câmara de Medicamentos com participação interministerial.

- Informatização e desburocratização do processo de registro e das alterações pós-registro;

- Ampliação do monitoramento da qualidade dos medicamentos em comercialização;

- Redução do número de associações irracionais (dois ou mais princípios ativos que possam levar a um aumento da toxicidade sem aumento de eficácia; princípios ativos em quantidade insuficiente para atingir o efeito desejado ou em desacordo com guias de prática clínica);

- Reforço na fiscalização quanto à utilização de nomes comerciais pelos fabricantes que possam induzir erros de prescrição e automedicação.

Do ano de 2003 até o momento atual, muitas outras questões foram atualizadas e adequadas principalmente no quesito de exigências de realização de estudos e a apresentação de relatórios contendo os resultados que comprovem a segurança e a eficácia do produto.

A legislação em vigor no momento da redação deste capítulo é RDC Nº 200 (2017), que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Além da comprovação da segurança e eficácia, as empresas ainda devem possuir a certificação de boas práticas de fabricação concedida também pela ANVISA, sendo essa a parte que irá determinar a qualidade do medicamento comercializado.

Tratando ainda da questão do medicamento novo, é importante diferenciar qual tipo de inovação está sendo utilizada:

Inovação radical – desenvolvimento de nova molécula não registrada no país;

Inovação incremental - desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país; (Redação dada pela Resolução – RDC nº 20, de 13 de maio de 2015). No ano de 2014 foi publicada a Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014/ANVISA, que trazia os critérios para concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. A resolução trouxe maior robustez regulatória no entendimento do que se espera como prova de qualidade e de segurança e eficácia no registro de **medicamentos sintéticos e semissintéticos** em relação às normativas anteriores.

Entretanto, as categorias possíveis de registro pela RDC 60/2014 eram: Medicamento Novo, Nova Associação, Nova Associação em Dose Fixa, Nova Forma Farmacêutica, Nova Concentração, Nova Via de Administração, Medicamento com Mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já Registrado, Genérico e Similar. Por esta categorização, a RDC nº 60/2014 impossibilitava o enquadramento de alguns medicamentos que traziam uma inovação que não se enquadrava em nenhuma das categorias definidas na resolução, criando um entrave administrativo-regulatório – e não técnico – para a entrada de medicamentos inovadores no mercado nacional. Tal situação era uma demanda constante do setor regulado e trouxe discussão interna sobre a necessidade de ampla revisão da norma (CRF, 2020).

A revisão da norma resultou na publicação da RDC nº 200/2017, que revogou a RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, e que estabelece os critérios para a concessão e renovação de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos classificados como novos, genéricos e similares. Essa RDC também determina os instrumentos legais de vigilância sanitária e os documentos que as empresas detentoras dos registros devem submeter para a análise dessas renovações. Esse conjunto de documentos é considerado de análise técnico-administrativa e de baixa complexidade.

Entre outros pontos, essa política é baseada no reconhecimento de três categorias principais para o registro de **medicamentos sintéticos**, a saber: medicamentos novos, genéricos e similares. Posteriormente, os medicamentos novos foram reclassificados em novos e inovadores. As definições dessas quatro categorias de produtos são encontradas atualmente na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 200, de 26 de dezembro de 2017, e estão descritas a seguir:

### **O Registro do medicamento**

O pedido de registro de medicamento novo deverá ser individualizado por forma farmacêutica. A aprovação prévia do desenvolvimento clínico conduzido em território nacional é obrigatória para a utilização dos resultados para fins de registro do medicamento novo.

Da Documentação Técnica da Qualidade solicitada para registro de novo:

i – insumo farmacêutico ativo (IFA) novo:

- a) nomenclatura: a DCB;
- b) estrutura química;
- c) propriedade físico-químicas;
- d) nome, endereço e documento de órgão oficial do fabricante;
- e) descrição do processo de síntese;
- f) elucidação da estrutura e outras características e impurezas;
- g) controle de qualidade;
- h) estabilidade.

ii - desenvolvimento da formulação:

- a) resumo sobre o desenvolvimento;
- b) informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes;
- c) documentos com os detalhes de fabricação, caracterização e controles;
- d) dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado;

iii – produto terminado:

- a) descrição detalhada sobre a fórmula completa;
- b) informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções;
- c) descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado;
- d) justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes.

iv – produção do produto terminado:

- a) dossiê de produção referente a 1 (um) lote;
- b) nome e responsabilidade de cada fabricante;
- c) fluxograma com as etapas do processo de fabricação;
- d) informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado;
- e) lista dos equipamentos envolvidos na produção;
- f) controle das etapas críticas;
- g) relatório sumário da validação do processo de fabricação.

v - controle de qualidade das matérias-primas:

- a) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes;
- b) informações adicionais para os excipientes de origem animal;
- c) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo;

vi – controle de qualidade do produto terminado:

- a) especificações, métodos analíticos e laudo de análise;
- b) gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável.

vii – a embalagem primária e a secundária funcional:

- a) descrição do material de embalagem;
- b) relatório com especificações;

viii – estudos de estabilidade do produto terminado:

- a) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes;
- b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original;
- c) resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo;

ix - relatório de segurança e eficácia, contendo:

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

x - plano de Farmacovigilância.

## **Referências**

ANVISA. **Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004.

ANVISA. **Resolução 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. Diário Oficial União. 28 dez 2017.

ANVISA. **Resolução RDC Nº 60, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial União. 13 out 2014.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 20, de 10 de abril de 2013**. Dispõe sobre o processo eletrônico de registro de medicamentos novos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

ANVISA. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/medicamentos-inovadores-sao-prioridade-para-registro>

ANVISA. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-tem-registro-recorde-de-medicamentos>

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. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 215-228, 2018.

BRASIL. **Lei Federal nº 6.360 de 23 de setembro de 1976**. Regula a produção, comercialização, publicidade, rotulagem, inspeção, controle de qualidade, penalidades, importação e aprovação de comercialização de medicamentos, drogas, princípios ativos e dispositivos médicos. É regulamentado pelo Decreto nº 8.077 de 2013.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF: Congresso Nacional, 1999.

BRASIL. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, alterada pela Lei nº 13.097, de 19 de janeiro de 2015**. Estabelece o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e dispositivos médicos.

BRASIL. **Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.** Estabelece as penalidades para quem infringir as leis federais sanitárias e regulamentos correspondentes, incluindo sanções penais.

BRASIL. **Lei nº 9.294 de 1996.** Impõe restrições ao uso e publicidade de produtos fumígenos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e pesticidas agrícolas. É regulamentado pelo Decreto nº 2.018 de 1996.

CRF. 2020. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/11507-princ%C3%ADpios-ativos-sint%C3%A9ticos-e-semisint%C3%A9ticos.html>

FRANCA, J. R.; CARMO, A. C. M.; PEREIRA, R. S. Painel de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos no Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 9, n. 3, p. 23-31, 2021.

GRAND VIEW RESEARCH. Pharmaceutical Manufacturing Market Size Report, 2021-2028. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/pharmaceutical-manufacturing-market#:~:text=The%20global%20pharmaceutical%20manufacturing%20market%20size%20was%20estimated%20at%20USD,USD%20486.62%20billion%20in%202021.&text=The%20global%20pharmaceutical%20manufacturing%20market%20is%20expected%20to%20grow%20at,USD%20957.59%20billion%20by%202028>.

INFARMA. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/guia-2020.pdf>

OLIVEIRA, Henrique Mansano Rosa. Análise do cenário regulatório da renovação de registro de medicamentos genéricos e similares na Agência Nacional de Vigilância Sanitária: subsídio à regulação sanitária do pós-registro de medicamentos. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology)*—Visa em Debate, v. 8, n. 1, p. 4-9, 2020.

PINHEIRO, M.; RIBEIRO, A. G. Registro de medicamentos novos: principais agências reguladoras mundiais. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, ano 5, n.18, 2018.

QUINTANS, R. Mercado farma mundial: em que posição o Brasil está? *Revista da Farmácia*. 2021. Disponível em: <https://revistadafarmacia.com.br/mercado/mercado-farma-mundial-em-que-posicao-o-brasil-esta/>. Acessado em 26/08/2021

RIBEIRO, A.; VIANNA, J. L.; ATTORNEYS, J. L. **Medicinal product regulation and product liability in Brazil: overview.** Practical Law Home, 2020.

SINDUSFARMA. 2020. Disponível em: [https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/Perfil\\_IF2020\\_PORT.pdf](https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/Perfil_IF2020_PORT.pdf)

STATISTA. 2020. Disponível em: <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>