

**GANHOS REGULATÓRIOS PARA O BRASIL FRENTE À
INCLUSÃO DA ANVISA NO ICH: UMA ANÁLISE NO PERÍODO DE
2019 A 2021**

IFRJ – CAMPUS REALENGO

PATRICK DOS SANTOS BELTRÃO

**GANHOS REGULATÓRIOS PARA O BRASIL FRENTE À INCLUSÃO DA ANVISA
NO ICH: UMA ANÁLISE NO PERÍODO DE 2019 A 2021**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Lêda Glicério Mendonça.

RIO DE JANEIRO

2022

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Karina Barbosa dos Santos – CRB7 6212

B453g Beltrão, Patrick

Ganhos regulatórios para o Brasil frente à inclusão da Anvisa no ICH: uma análise no período de 2019 a 2021 / Patrick Beltrão - Rio de Janeiro, 2022.
39 f.

Orientação: Lêda Glicério Mendonça.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. ICH. 2. ANVISA. 3. Harmonização. 4. Regulamentação. 5. Convergência regulatória. I. Mendonça, Lêda Glicério, **orient.** II. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título.

CDU 615

IFRJ – CAMPUS REALENGO

PATRICK DOS SANTOS BELTRÃO

**MARCOS NORMATIVOS PARA O BRASIL FRENTE À INCLUSÃO DA
ANVISA NO ICH: UMA ANÁLISE NO PERÍODO DE 2019 A 2021**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 11/01/2023

Conceito:9,3 (APROVADO).

Banca examinadora



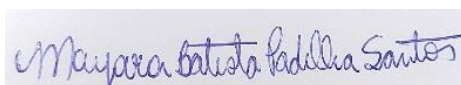
Prof. Dsc. Lêda Glicério Mendonça - (Orientador)

Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Sarah Gomes Pitta Lopes (Membro externo)

Filiação – Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro



Mayara Batista Padilha Santos (Membro externo)

Filiação – Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho à minha família e meus amigos que caminharam comigo, me forneceram suporte e me ajudaram durante todo o caminho da graduação.

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial à minha mãe Daniele, meu pai Marcelo, minha avó Edna, meu padrasto Rodrigo e minhas irmãs Rafaela e Daniela que, desde o início de minha graduação me ajudam e movem montanhas por mim sempre que possível. Se cheguei aonde estou hoje, com certeza é por causa de vocês.

A todos os meus amigos que se fizeram presentes nessa jornada. Especialmente às minhas amigas Larissa e Ingrid, que em cada momento que necessitei de auxílio, nunca hesitaram em me ajudar. Faço esse agradecimento, ainda, para minhas amigas Anna, Juliana, Mariana, Rachel e Suzana, que nessa passagem final se mostraram importantes para que eu pudesse conduzir esse trabalho e me mostrarem que eu sou capaz disso.

Ao meu quarteto da faculdade, Alice, Milena e Rodrigo que foram colocados em meu caminho como um presente do destino e, mesmo após a formatura, continuaram se mantendo presentes em todos os momentos. Faço deste o meu obrigado especial a vocês.

Aos meus colegas de turma e futuros colegas de profissão por terem sido ótimos companheiros na graduação, principalmente à minha amiga Luana Gabrielli, que desde o primeiro dia de faculdade me brindou com todo companheirismo e bons momentos e compartilhou comigo os maus momentos.

Aos meus cachorros, Thor (*in memorian*), Bob e Floquinho, que foram meus companheiros fiéis nas longas madrugadas de estudo durante a graduação e que me ouviam e prestavam atenção enquanto eu dialogava comigo mesmo sobre as longas e complexas questões e temáticas da faculdade.

Finalmente, à minha orientadora Profa. Dra. Lêda Glicério Mendonça que, com paciência, me guiou e auxiliou no desenvolvimento deste trabalho.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: Organograma organizacional do ICH.....	2
Figura 2: Divisão do <i>Common Technical Document</i>	14

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Legislações publicadas em 2019 - 2021 levando em consideração o ingresso da ANVISA no ICH.....	11
Quadro 2: Diferenças entre DMF e DIFA.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CADIFA	Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DIFA	Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
EP	<i>European Pharmacopoeia</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EWG	<i>Expert Working Groups</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GT	Grupos de Trabalho
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IN	Instrução Normativa
IWG	<i>Implementation Working Group</i>
MAIEs	Métodos Alternativos Indicativos de Estabilidade
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
RE	Resolução
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>

BELTRÃO, Patrick dos Santos. Ganhos regulatórios para o Brasil frente à inclusão da ANVISA no ICH: uma análise no período de 2019 a 2021. 39p. Trabalho de conclusão de curso. Curso de graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

Desde os anos 60, a harmonização das regulamentações sanitárias tem sido comentada, mas foi através de uma iniciativa entre as agências reguladoras europeia, americana e japonesa, nos anos 90 que a primeira organização de harmonização, *International Council for Harmonization* (ICH) foi criada. Através dos anos esse órgão publicou guias que se pautavam nos pilares de Segurança, Qualidade e Eficácia de medicamentos, bem como guias que abordavam temas transversais e nessa faixa de tempo, outras autoridades reguladoras mundiais foram abrangidas. Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) entrou no ICH e tem realizado mudanças em seu arcabouço legal devido a essa inclusão, além de gerar novos marcos regulatórios referente aos produtos que estão sob vigilância sanitária. A compreensão da inserção dos referidos guias e das disposições do ICH no escopo das regulamentações sanitárias se faz fundamental para que as empresas que compõem o setor regulado brasileiro entendam o balanço ganhos-perdas frente à adoção desses padrões internacionais, possa vislumbrar um futuro panorama regulatório e, ainda, estar preparado para as possíveis consequências dessa inclusão no mercado farmacêutico global. Além disso, é necessário ressaltar a responsabilidade que o departamento de Assuntos Regulatórios das empresas tem em verificar os novos marcos legais e realizar a adequação das empresas e de seus produtos, com base em seu escopo de trabalho, nas tendências internacionais que vêm sendo adotadas pela ANVISA. O presente trabalho apresentou, como recorte temporal, os anos de 2019 a 2021 e teve como base a revisão de trabalhos acadêmicos, regulamentações, participação do autor em *webinars* da ANVISA e sua experiência na indústria farmacêutica.

Palavras-chave: ICH. ANVISA. Harmonização. Convergência regulatória. Regulamentação. Medicamento.

BELTRÃO, Patrick dos Santos. Ganhos regulatórios para o Brasil frente à inclusão da ANVISA no ICH: uma análise no período de 2019 a 2021. 39p. Trabalho de conclusão de curso. Curso de graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

Since the 1960s, the harmonization of health regulations has been discussed, but it was through an initiative between European, American and Japanese regulatory agencies, in the 1990s, that the first harmonization body, the International Council for Harmonization (ICH) was created. Over the years, this organization has published guides that were based on the pillars of Safety, Quality and Efficacy of medicines, as well as guides that addressed cross-cutting themes and in this time range, other regulatory authorities worldwide were covered. Recently, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) joined the ICH and has made changes to its legal legislations due to its inclusion in the ICH, in addition to generating new regulatory legislations for products that are under health surveillance. Understanding the inclusion of these guidelines and the provisions of the ICH in the scope of sanitary regulations is essential for companies that make up the Brazilian regulated sector to understand the gain-loss balance in the face of the adoption of these international standards, to envision a future regulatory and , also, be prepared for the possible consequences of this inclusion in the global pharmaceutical market. In addition, it is necessary to emphasize the responsibility that the Regulatory Affairs department of the companies has to verify the new legal legislations and carry out the adaptation of the companies and their products, based on their scope of work, on the international trends that have been adopted by the ANVISA. The work presented, as a time frame, the years 2019 to 2021 and was based on the review of academic works, regulations, the author's participation in ANVISA webinars and his experience in the pharmaceutical industry.

Keywords: ICH. ANVISA. Harmonization. Regulatory convergence. Regulamentation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	5
1.2.1 TRAJETÓRIA DA ANVISA NO ICH.....	5
1.2.2 STATUS ATUAL DA ANVISA NO ICH E UTILIZAÇÃO DA CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA	6
1.2.2. METODOLOGIA.....	8
2 DESENVOLVIMENTO.....	10
2.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
2.2.1. GANHOS REGULATÓRIOS SOBRE OS CRITÉRIOS PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS E MEDICAMENTOS.....	12
2.2.2. IMPLANTAÇÃO DO GUIA PARA ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM (CTD)	13
2.2.3. INSTITUIÇÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA).....	15
2.2.4. GANHOS REGULATÓRIOS SOBRE AS BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA	18
2.2.5. GANHOS PARA O MERCADO BRASILEIRO	20
CONCLUSÃO	23
REFERENCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

O *International Harmonization Council* (ICH) foi criado em 1990, mas sua ideia estava sendo gestada desde os anos 80. A ideia de que era importante ter uma avaliação independente dos medicamentos antes deles serem permitidos no mercado chegou em diferentes regiões e em diferentes tempos e essa ideia foi impulsionada devido a tragédias, tais como a da talidomida nos anos 60. Como missão, esse órgão tem o intuito de “alcançar uma maior harmonização a nível global para assegurar que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados da forma mais eficiente em termos de recursos”. A sugestão de padronização dos requisitos técnicos voltados para a indústria farmacêutica surgiu no final da década de 80, como um anseio dos representantes das indústrias farmacêuticas dos EUA, Europa e Japão. Esta proposta sustentava-se no fato de que, como o objetivo das agências regulatórias era único, consistindo em permitir somente a comercialização de medicamentos comprovadamente seguros e eficazes, poderia, por conseguinte, ser adotado regulamento igualmente único, ou seja, harmonizado (CASTRO, 2012).

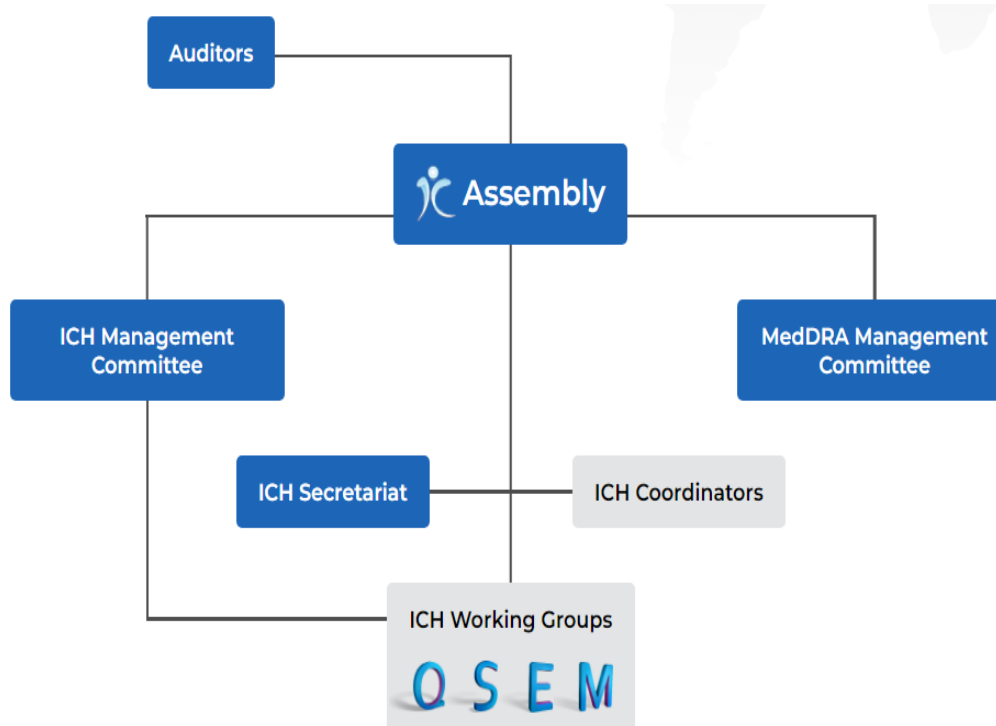
Nesse sentido, no Brasil foi criada a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 1999, que tem por objetivo primordial proteger e promover a saúde pública por meio do exercício da vigilância sanitária sobre produtos e serviços, incluindo processos, ingredientes e tecnologias que apresentem riscos à saúde. Essa agência encontra-se vinculada, na estrutura regulatória pública federal, ao Ministério da Saúde e se caracteriza pela independência administrativa, autonomia política e financeira e estabilidade de seus diretores (HUYNH-BA, 2018). Desde sua criação, esse agente regulador tem proposto e tomado medidas, junto ao setor regulado, para facilitar e garantir o acesso da população a medicamentos que apresentam atestadas segurança, qualidade e eficácia. Com base nesse disposto, a ANVISA recentemente tomou como uma dessas estratégias, sua inclusão no ICH.

Em sua primeira década de existência, o ICH, através de seus grupos de trabalhos de especialistas, conseguiu desenvolver guias regulatórios em temas de pouca evolução até então. Em um mercado que já se mostrava amplamente globalizado na década de 1990, os conceitos desenvolvidos pelos guias do ICH

se disseminaram com facilidade fora de sua área de abrangência (Estados Unidos, Europa e Japão) (BADOLATO, 2018). Atualmente, o ICH conta com um número sólido de países-membros.

Com relação a sua estrutura, o ICH conta com o seguinte organograma organizacional e respectivas responsabilidades destacadas abaixo:

Figura 1. Organograma organizacional do ICH



Fonte: ICH. Disponível em: <https://www.ich.org/page/organisation-ich>

- **Auditores:** auditar as demonstrações financeiras da Associação na conclusão de cada Ano Fiscal. Eles devem garantir que a contabilidade da Associação esteja em conformidade com a Lei Suíça e os princípios contábeis suíços geralmente aceitos;
- **Assembleia:** reúne todos os Membros e Observadores da Associação. Como responsabilidade, a Assembleia adota decisões em particular sobre assuntos como os Estatutos, admissão de novos Membros e Observadores e adoção das Diretrizes da ICH;
- **Comitê de Gestão do ICH:** é o órgão que supervisiona os aspectos operacionais do ICH em nome de todos os Membros, incluindo assuntos administrativos e financeiros e supervisão dos Grupos de

Trabalho (*Working groups*) - GTs. O comitê é responsável, ainda, por apresentar recomendações ou propostas à Assembleia em preparação das discussões da Assembleia;

- **Comitê de Gestão do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA):** responsável pela direção do MedDRA, um dicionário padronizado do ICH de terminologia médica;
- **Secretariado:** responsável pela gestão cotidiana do ICH, coordenando as atividades do ICH e prestando apoio à Assembleia, ao Comitê de Gestão do ICH e aos seus *Working Groups*. O Secretariado do ICH também presta apoio ao Comitê de Gestão do MedDRA;
- **Coordenadores:** é o principal ponto de contato com o secretariado do ICH. Os coordenadores garantem a distribuição adequada dos documentos ICH para as pessoas apropriadas de sua organização e são responsáveis pelo acompanhamento das ações dentro de sua respectiva organização dentro dos prazos estabelecidos. Eles também auxiliam na comunicação entre o Comitê de Gestão do ICH e/ou Assembleia e os *Working Groups*, conforme necessário;
- ***Working Groups* (WG):** um *Working Group* (WG) é estabelecido para cada tópico técnico selecionado para que a harmonização seja trabalhada. O ICH conta com diferentes *Working Groups*, conforme abaixo:
 - o ***Expert Working Group* (EWG):** este grupo está encarregado de desenvolver uma diretriz harmonizada que atenda aos objetivos do *Conceitual Paper* e do *Business Plan*;
 - o ***Implementation Working Group* (IWG):** este grupo tem a tarefa de desenvolver perguntas e respostas para facilitar a implementação das diretrizes existentes;
 - o ***Informal Working Group*:** formado antes de qualquer atividade oficial de harmonização do ICH com os objetivos de desenvolver/finalizar um *Concept Paper*, bem como desenvolver um *Business Plan*;

- o ***Discussion Group***: é um grupo estabelecido para discutir considerações ou pontos de vista científicos específicos, por exemplo, vinculados a um *Reflection Paper*.

A presente pesquisa tem como justificativa, analisar o impacto da inclusão da ANVISA no ICH, gerando, como consequência, a atualização e formação de novos marcos regulatórios para o setor regulado, especialmente para o setor de Assuntos Regulatórios das indústrias brasileiras e como essa inclusão tem sido visto pelo setor regulado em termos de ganhos e perdas. Adicionalmente, cabe adicionar nesse disposto, que a harmonização da regulamentação age como um facilitador do livre comércio internacional, uma vez que medicamentos com atestada segurança, qualidade e eficácia por outra autoridade reguladora do ICH poderão ter processos de comercialização e importação com análise mais otimizada.

Além disso, utiliza-se como justificativa há uma motivação pessoal, visto que o autor atua no setor de Assuntos Regulatórios, o que faz com que o mesmo estabeleça contato frequente com essa temática em sua rotina diária, estando a frente das atualizações pertinentes no que tange a ANVISA e seu status no ICH.

A leitura, compreensão e disseminação dessas novas informações devido ao alinhamento das informações técnicas, também conhecido como convergência regulatória, entre as indústrias brasileiras se faz de extrema importância visto que a adaptação a esse novo panorama regulatório é um processo demorado, trabalhoso e que precisa ser analisado pelas empresas levando em consideração seu escopo de trabalho. Dessa forma, o entendimento dessa inclusão e dos benefícios desse fenômeno para as indústrias brasileiras permite verificar o impacto dos marcos regulatórios frente ao escopo das empresas e conseguir prever um panorama regulatório e econômico futuro.

Frente às informações expostas, o presente trabalho seguirá a seguinte estrutura: Introdução, contemplando a história e a estrutura do ICH e a trajetória da ANVISA no ICH, seguida do Referencial Teórico, que expõe o status atual da ANVISA nesse órgão harmonizador e a metodologia utilizado no trabalho. Posteriormente, temos a seção do Desenvolvimento, informando sobre as novas normativas que foram publicadas devido a inclusão da ANVISA no ICH, com

exposição de referências que suportam a hipótese do autor para cada temática apresentada; 3) Conclusão, demonstrando a relação entre as informações de autores dos trabalhos utilizados como referência e os ganhos apontados no presente trabalho autoral, estabelecendo uma relação de autenticidade entre os fatos apurados.

1.2. REFERENCIAL TEÓRICO

1.2.1 TRAJETÓRIA DA ANVISA NO ICH

O primeiro contato da ANVISA com o ICH ocorreu em 2012, quando a Agência se aproximou das discussões das reformas do ICH, mas foi em 2015, com a consolidação da reforma do ICH, que a ANVISA adentrou no Conselho como membro observador. Em novembro de 2016, a Agência se fixou como membro regular. Contudo, para que a ANVISA se mantivesse na posição de membro regular, a Agência precisava implementar cinco guias nível II do ICH até novembro de 2021 (ANVISA, 2018).

Dessa forma, para cumprir esse requisito, a Agência decidiu implementar os Guias EA2: Gestão de Dados de Segurança Clínica: definições e padrões; E2B: Elementos de Dados para Transmissão de Relatórios de Casos Individuais de Segurança; E2D: Gerenciamento de Dados de Segurança Pós-Aprovação: definições e padrões para relatórios expedidos; M4: Documentos Técnicos Comuns para o Registro de Medicamentos de Uso Humano e; M1: MedDRA (vocabúlos de termos diretamente relacionados à farmacovigilância, com descrições de eventos adversos).

Recentemente, a ANVISA foi reeleita como membro do Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização (ICH), bem como as autoridades reguladoras da China e da Coreia do Sul. Juntamente com o Canadá, EUA, Japão, Suíça e União Europeia, temos o Comitê Gestor do ICH. Atualmente a ANVISA conta com 48 especialistas da Agência distribuídos em 28 *Working Groups* (WG) (ANVISA, 2021).

Essa reeleição demonstra o esforço que a ANVISA está fazendo para que os diálogos internacionais e a cooperação entre as agências se articulem de forma satisfatória entre os territórios nacional e internacional, de modo a otimizar análises de processos sanitários, como por exemplo, os registros de medicamentos, em especial os importados, levando a uma análise mais célere,

culminando em diversificação das opções terapêuticas para doenças e, ainda, alavancar o mercado brasileiro farmacêutico.

Contudo, vale ressaltar que a harmonização, a padronização ou mesmo a negociação entre os países para a aceitação de diferentes normas ou procedimentos requer interesse político e boa vontade técnica, além de ser um processo lento e custoso. Outras formas de desenvolver conhecimentos técnicos e científicos são necessárias para sustentar a regulamentação e a tomada de decisão no cenário internacional (SILVA, 2016).

Por mais que o processo de alinhamento dos requerimentos regulatórios esteja em processo de evolução, é necessário frisar que não há perda da soberania nacional ou poder regulatório (ANVISA, 2020). Ou seja, não é regra que um produto que teve sua qualidade, segurança e eficácia atestadas por uma autoridade estrangeira, também será registrado em território nacional. Apesar da confiabilidade e cooperação internacional, a ANVISA detém o parecer sanitário.

1.2.2 STATUS ATUAL DA ANVISA NO ICH E UTILIZAÇÃO DA CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA

Em novembro de 2021, a ANVISA promoveu um *webinar* sobre “Diálogos Regulatórios Internacionais – ICH” com o intuito de atualizar o setor regulado sobre o andamento dos GTs e atividades da ANVISA com relação ao Órgão. Nesse evento, representantes da ANVISA que estão presentes nos *Working Groups* utilizaram a oportunidade para informar que, atualmente, a ANVISA conta com 2 representantes na Assembleia e no Comitê de Gestão do ICH, 1 representante nos Coordenadores do ICH e 51 representantes em 27 *Working Groups* e 3 *Discussion Groups*, totalizando 54 representantes em atividades referentes ao ICH (ANVISA, 2021).

Nessa atualização, foi informado os resultados das pesquisas realizadas pela ANVISA com relação aos Guias de Nível II (E2A; E2B; E2D; M4 e M1) no que tange a concordância das respostas da ANVISA e das Indústrias. Verificou-se que 80% dos Guias estão implementados, tendo somente o Guia M1 em processo de implementação.

Com relação aos resultados relacionados aos Guias de Nível III (Qualidade), verificou-se que a ANVISA e as Indústrias entendem que eles estão implementados, bem como os Guias de Nível III (Segurança e Multidisciplinar).

Com referência à Convergência Regulatória, a ANVISA define esse fenômeno como “movimento de alinhamento técnico internacional que leva em consideração melhores práticas, princípios e padrões reconhecidos internacionalmente no processo de regulamentação” (ANVISA, 2020).

Vale ressaltar que em 2018, a ANVISA utilizou desse fenômeno e da confiança estabelecida com outras agências para publicar a Ordem de Serviço nº 45/2018 (dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, em conformidade com o que dispõem as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011), que apresentou ao setor regulado a chance de poderem utilizar de parecer de autoridade reguladora estrangeira para que os processos de registro e pós registro de produtos biológicos possam ter uma análise otimizada. Adicionalmente, se faz importante destacar que a ANVISA tem a pretensão de aumentar o escopo desse tema futuramente, criando novas normativas. O uso de documentos de caráter opinativos de uma outra autoridade reguladora para auxiliar na análise de processos de registro e pós-registro foi posteriormente nomeado de *Reliance*.

Desde essa internalização, a ANVISA tem caminhado fortemente para a adoção de padrões internacionais frente a seu arcabouço legal.

Frente a adoção, gera-se o questionamento principal: desde a introdução da ANVISA no ICH e a adoção dos padrões internacionais, quais foram os ganhos regulatórios para as indústrias farmacêuticas brasileiras? E dessa questão maior, é notável que outras questões permeiam dentro deste tópico: quais legislações sanitárias sofreram mudanças frente a inclusão da ANVISA no ICH no período entre 2019 até 2021? Como o setor regulado tem entendido a adoção de padrões internacionais? Quais as perspectivas futuras da ANVISA e do setor regulado para o ICH? Adicionalmente, ressalta-se o fato de que o mercado brasileiro também sofrerá impactos e é necessário mapear esse tema.

Desde sua inclusão no ICH, a ANVISA tem, cada vez mais, admitido as disposições dos guias do ICH em suas legislações. Tomando como exemplo, pode-se citar a RDC 359/2020, que institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), na qual já se verifica em seu escopo, os guias do ICH no que tange o Insumo Farmacêutico Ativo, além de mencionar, em suas seções, os itens referentes ao *Common Technical Document* (CTD), conforme estabelecido no Guia M4. Ressalta-se, ainda, que a adoção de padrões internacionais traz como vantagem, a celeridade de análises de processos visto que se pode descartar a análise dupla das documentações ou poderá ser conduzida uma análise otimizada do processo, levando em consideração a convergência regulatória e a relação de confiança bilateral estabelecida entre as agências. Além disso, ressaltando o fato de que os documentos poderão vir a ter o mesmo formato no que tange o conteúdo apresentado, pode-se inferir, ainda, que o número de exigências emitidas pela ANVISA para o setor regulado, venha a diminuir, já que as informações que serão solicitadas pela ANVISA, serão, na maioria das vezes, solicitadas pela autoridade estrangeira que já avaliou a documentação do processo em questão. Em especial, vale falar sobre o estabelecimento de diálogos internacionais, o que faz com que o setor regulado brasileiro fique ciente das práticas regulatórias que são tendências entre as agências mundiais.

Citando ainda a vantagem da maior celeridade com relação aos processos sanitários, vale a pena ressaltar o processo de registro de medicamentos, que atualmente leva um tempo de análise de mais de dois anos e, visto que são processos cuja análise levam anos. Com a confiança regulatória estabelecida entre as agências, o tempo de análise desse processo pode ser diminuído e, como consequência, pode ocorrer uma diversificação de opções terapêuticas para a população brasileira, bem como alavancar o mercado farmacêutico.

1.2.3 METODOLOGIA

O presente trabalho é apoiado por marcos legais nacionais publicados no recorte temporal de 2019 até 2021, além de literatura disponível e pertinente aos ganhos regulatórios das indústrias brasileiras frente à inclusão da ANVISA no ICH. Questões que iniciaram no referido recorte temporal, mas que ainda

encontram-se em andamento não foram consideradas para a condução deste trabalho.

A abordagem escolhida foi de cunho qualitativo e trata-se de uma abordagem exploratória.

A metodologia do trabalho baseou-se em 4 etapas:

- 1) Levantamento bibliográfico: foi realizada a busca de artigos, trabalhos acadêmicos e outras publicações pertinentes em plataformas de busca, tais como *Google Acadêmico*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, *Scielo (Scientific Eletronic Library Online)*, utilizando as seguintes palavras chaves: ANVISA, ICH, Assuntos Regulatórios, Estabilidade, Farmacovigilância, DIFA, CADIFA, harmonização e convergência regulatória. Além disso, foi utilizada a base eletrônica de legislação da ANVISA para recuperação dos marcos normativos pertinentes ao presente trabalho.
- 2) Também foram utilizados dados oriundos de *webinars* organizados pela ANVISA pertinentes ao assunto em pauta no período de Janeiro/2019 – Dezembro/2021 (no total de 4 webinars).
- 3) Os dados foram compilados, organizados em ordem cronológica e categorizados por temas, sendo estes “Estabilidade”, “*Common Technical Document*”, “Insumo farmacêutico Ativo”, “Farmacovigilância” e “Mercado Brasileiro”, conforme apresentado no item “Resultados e Discussão”. As categorias foram escolhidas levando em consideração as normativas que foram publicadas, decorrentes da inclusão da ANVISA no ICH, e respeitando o recorte temporal supracitado;

O objetivo do presente trabalho foi analisar quais foram os ganhos regulatórios para o setor regulado através da inclusão da ANVISA no ICH, no recorte temporal de 2019 a 2021 e a consequente inserção de seus Guias no escopo das regulamentações sanitárias no Brasil, além do impacto no mercado brasileiro. Adicionalmente, esse trabalho é uma sequência do Trabalho de Conclusão de Curso elaborado por Badolato (IFRJ, 2019).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Munekata (2020), temos que desde a criação da ANVISA, há a previsão na lei nº 9.782/1999 no inciso XXIII do Artigo 7º, de que esta agência deve “fomentar o desenvolvimento de recursos humanos para o sistema e a cooperação técnico-científica nacional e internacional”. Também se destaca o disposto no Artigo 32.A:

“A Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá, mediante celebração de convênios de cooperação técnica e científica, solicitar a execução de trabalhos técnicos e científicos, inclusive os de cunho econômico e jurídico, dando preferência às instituições de ensino superior e de pesquisa mantidas pelo poder público e organismos internacionais com os quais o Brasil tenha acordos de cooperação técnica”.

Levando em consideração o disposto de Munekata, percebe-se que a ANVISA tem cumprido com as considerações referentes a sua missão e responsabilidade e pode-se citar o ingresso da ANVISA no *International Council of Harmonization* (ICH) e, mais recentemente, ao *Pharmaceutical Inspection Convention and the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S). Ambos os ingressos fortalecem os acordos bilaterais entre a ANVISA e as agências sanitárias internacionais, além de promover os diálogos entre os países membros, maior convergência regulatória e uma relação de confiabilidade mútua.

Atualmente, a ANVISA tem trabalhado de forma contínua, desde seu ingresso no ICH, para a adoção de padrões internacionais frente ao seu arcabouço legal. Como resultado desse trabalho e analisando o recorte de tempo proposto, nota-se a publicação de novos marcos regulatórios, além de alterações de legislações sanitárias vigentes, referentes à contínua inserção dos Guias do ICH em território brasileiro.

De 2019 a 2021, a ANVISA publicou novos marcos regulatórios que contemplaram as informações técnicas dos Guias do ICH e, ainda, alterou

legislações vigentes para que tivessem maior coesão com as disposições nos Guias. Abaixo, a tabela 1 discrimina essas legislações.

Quadro 1. Legislações publicadas em 2019 - 2021 levando em consideração o ingresso da ANVISA no ICH

Legislação vigente	Normativa revogada	Escopo
Resolução de Diretoria Colegiada nº 318/2019	Resolução nº 1/2005 Resolução de Diretoria Colegiada nº 45/2012 Instrução Normativa nº 4/2007	Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.
Guia nº 24/2019	N/A	Guia para organização do documento técnico comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos
Resolução de Diretoria Colegiada nº 359/2020	Resolução de Diretoria Colegiada nº 57/2009 Instrução Normativa nº 15/2009 Instrução Normativa nº 3/2013 Nota Técnica Conjunta 01/2016 - COIFA/GGMED - COINS/GIMED Nota Técnica nº 06-001/2015- COISC/GGINP/SUINP/ANVISA - COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA	Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).
Resolução da Diretoria Colegiada nº 406/2020	Resolução da Diretoria Colegiada nº 4/2009	Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.
Instrução Normativa nº 63/2020	N/A	Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano

Fonte: autoria própria

A partir da publicação dessas novas normativas, a discussão do presente trabalho será baseada nos seguintes temas: ganhos regulatórios sobre os

critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos; Implantação do Guia para organização do documento técnico comum (CTD); Instituição do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA); Ganhos regulatórios sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância; e Ganhos para o mercado brasileiro.

2.2.1. Ganhos regulatórios sobre os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos

De acordo com Carmo (2017), a estabilidade é um dos aspectos mais importantes do Insumo Farmacêutico Ativo e do medicamento e que as falhas relacionadas a estes estudos tiveram a segunda maior ocorrência nas razões de indeferimento de registro de medicamentos sintéticos em 2015.

Ainda no estudo de Carmo (2017), ela discutiu sobre a comparação das exigências brasileiras e internacionais no que tange os métodos alternativos indicativos de estabilidade (MAIES). Para essa comparação, foram utilizadas as referências internacionais estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), *International Council of Harmonization* (ICH), *European Medicines Agency* (EMA), *United States Pharmacopeia* (USP), *European Pharmacopeia* (EP), Mercado Comum do Sul (MERCOSUL) e *Food and Drug Administration* (FDA).

Para a análise do ganho regulatório estabelecida pelo presente trabalho, levar-se-á em consideração apenas os resultados obtidos para o ICH.

Carmo (2017), verificou em seu estudo que nenhum dos Guias de Estabilidade do ICH possui definição exata de MAIE e nem detalhamento de como desenvolvê-lo, mas que, em contrapartida, o cenário brasileiro tem mais regulamentações sobre esse tema, contudo, verifica-se que a ANVISA pode melhorar suas orientações referente aos MAIEs, adicionando *insights* regulatórios da vasta literatura científica, podendo levar a maior facilidade das indústrias brasileiras para atendimento a este requisito e, conseqüentemente, diminuindo os indeferimentos de registro relacionados a este tópico.

Em outro estudo, Guimarães (2020) realizou uma análise geral da RDC 319/2018, explanando as principais alterações em relação aos requerimentos

para os estudos de estabilidade de medicamentos sintéticos exigidos pela revogada Resolução RE nº 01/2005. Nesse estudo, foi concluído que esta nova regulamentação traz impacto para as indústrias, no que se diz respeito ao aumento do rigor técnico relacionado aos estudos de estabilidade e necessidade de investimento financeiro para se adequar a norma, porém provê maior previsibilidade dos requerimentos necessários a serem cumpridos nos estudos de estabilidade, facilitando o registro dos produtos farmacêuticos. Para a população, o impacto é positivo pela maior garantia de um produto eficaz e seguro durante todo o prazo de validade estipulado.

Entretanto, um estudo avaliou que indústrias nacionais de menor porte terão mais dificuldades na adaptação de requerimentos mais específicos da norma do que indústrias multinacionais. Isto se dá pelo fato de que estudos de longa duração para as indústrias multinacionais com a finalidade de suportar um registro ou pós-registro podem ser realizados no exterior, não necessitando de grandes investimentos das afiliadas em infraestrutura local para comprovação dos requisitos de estabilidade (Munekata, 2020).

Verifica-se, levando em consideração as análises dos três autores, que o alinhamento dos requisitos brasileiros com os internacionais, no que tange os estudos de estabilidade de medicamentos é um fator importante para as indústrias brasileiras, uma vez que o setor regulado pode ter uma maior previsibilidade do que cumprir no que tange os estudos de estabilidade, acarretando em um menor número de indeferimentos e/ou exigências recebidos pelo setor regulado em processos de registro e, extrapolando, também para processos de pós-registro que exijam esses estudos, otimizando o tempo de análise dos processos e no tempo de aprovação e liberação de medicamentos e produtos biológicos.

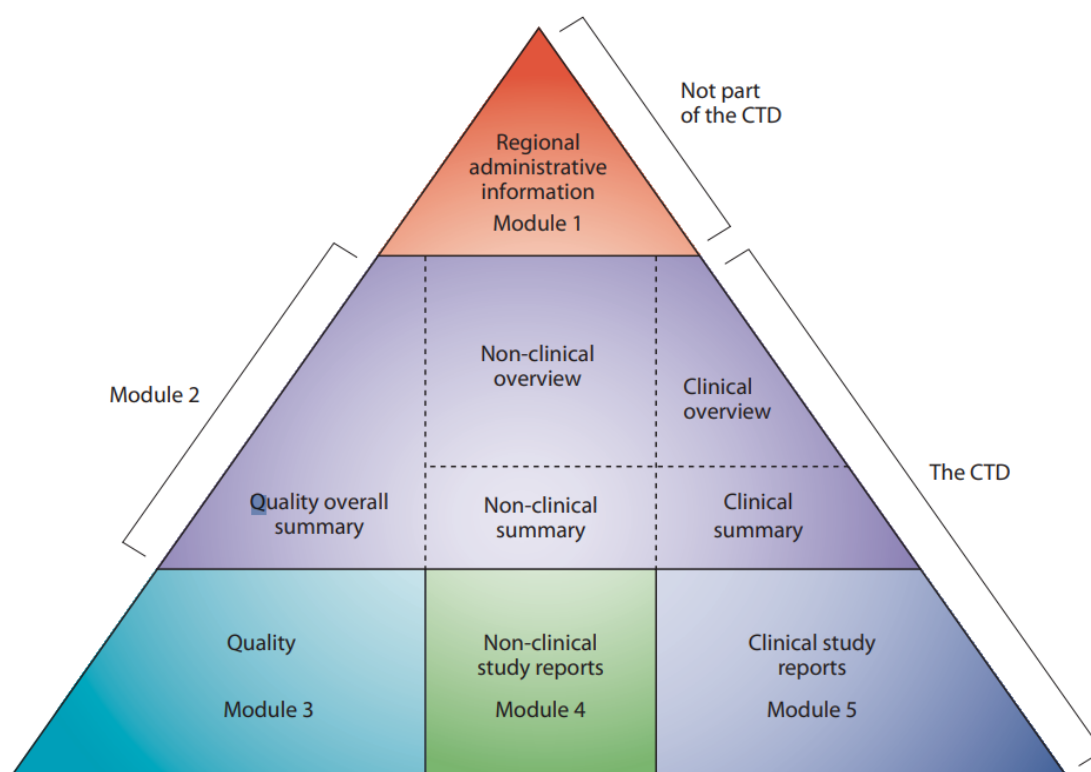
2.2.2. Implantação do Guia para organização do documento técnico comum (CTD)

O Common Technical Document (CTD) é um formato de dossiê para medicamentos e produtos biológicos que foi idealizado pelo ICH e é representado pelo Guia M4 – Documento Técnico Comum. Ele tem sido

implementado em vários países, sendo os principais os Estados Unidos e a China. Esse “pacote” reúne todas as informações referentes à segurança, eficácia e qualidade de um produto que são necessárias para seu registro ou pós-registro, dependendo do caso.

Com relação a sua estrutura, o CTD é dividido em cinco módulos: Informação Administrativa Regional, Resumo Geral de Qualidade, Qualidade, Relatórios de Estudos Não-Clínicos e Relatórios de Estudos Clínicos. A organização de cada módulo do CTD está detalhada na Figura 2 abaixo.

Figura 2. Divisão do Common Technical Document



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Fonte: The CTD Triangle. Disponível em: <https://www.ich.org/page/ctd>

De acordo com Diop (2014) e Molzon (2009), a promoção de uma harmonização do formato e submissão de dossiês regulatórios traz benefícios como padronizar a organização do dossiê, otimizando sua análise por parte da agência reguladora, levando a um processo mais consistente, permitir um melhor

gerenciamento do ciclo de vida regulatório do produto e poupar tempo e esforços na preparação de submissões regulatórias.

Adicionalmente, pode-se adicionar como vantagem, no caso de medicamentos importados e levando em consideração a confiança regulatória que vem sendo estabelecida entre as agências que são membros do ICH, que o processo de registro e, em alguns casos, os de pós-registro podem ter uma análise mais otimizada, uma vez que aquele dossiê completo ou partes do mesmo (em casos de pós-registro) já foi analisado por outra autoridade reguladora, culminando em uma celeridade na aprovação do produto e no aumento das terapêuticas que estariam disponíveis no mercado brasileiro em menor tempo.

Contudo, vale destacar que Munekata (2020), nesse mesmo estudo supracitado, verificou que a adaptação ao formato CTD não é fácil pois as empresas podem apresentar dificuldades ao longo do processo, uma vez que ferramentas de edição são necessárias para atender aos requisitos de formatação destes documentos, conforme preconizado no Guia nº 24/2019 da ANVISA e para seguir as boas práticas de autoria regulatória e garantir uma publicação correta de um documento.

Entretanto, levando em consideração todas as vantagens apresentadas, juntamente com a desvantagem acima, o setor regulado ainda consegue verificar que a adoção do dossiê de medicamentos e produtos biológicos no formato CTD é promissor.

Ressalta-se que a ANVISA considera a adoção desse formato opcional, ainda que o Guia do referido tema já se encontra publicado, mas que empresas brasileiras já iniciaram a adoção desse formato para seus produtos.

2.2.3. Instituição do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)

Em abril/2020 a ANVISA publicou a RDC nº 369/2020, que instituiu o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) e se tornava o novo marco regulatórios para Insumo Farmacêutico Ativos.

Levando em consideração as definições abrangidas por essa normativa, tem-se que DIFA é o “conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um insumo farmacêutico ativo”, enquanto o CADIFA é o “instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA a esta Resolução”. Contudo, é necessário que se faça a diferença entre o DIFA e o *Drug Master File* (DMF), que são dois conceitos que estão paralelamente sendo utilizados hoje em dia. Abaixo, a Tabela 2 discrimina essas diferenças no que tange a documentação contemplada em ambos os documentos e a divisão deles.

Quadro 2. Diferenças entre DMF e DIFA

	Documentação apresentada	Divisão
<i>Drug Master File</i>	Documentação relativa à qualidade do IFA.	Parte Aberta, contemplando as informações não confidenciais, tais como local de fabricação, controle de qualidade, entre outras informações. A Parte Fechada não é contemplada no <i>DMF</i>
Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo	Documentação relativa à qualidade e documentação.	Parte Aberta e Fechada, contempladas no DIFA.

Fonte: autoria própria

Ressalta-se que “documentação de qualidade” se refere aos estudos de estabilidade conduzidos, aos métodos analíticos utilizados, informações referentes à embalagem, entre outras informações. Enquanto “documentação administrativa” trata-se do formulário de IFA bem como das declarações do(s) fabricantes(s) do IFA.

Em um *webinar* promovido pela ANVISA em 2019 a fim de falar sobre as principais discussões da Consulta Pública referente a esse novo marco regulatório, foi abordado que o objetivo desse novo marco é a elevação do nível de regularização dos Insumos Farmacêuticos Ativos, tendo como pilares três fatores: harmonização internacional; eficiência processual e isonomia.

Com relação a eficiência processual, a ANVISA prevê um mesmo processo, mesmo que tenha dois ou mais fabricantes de IFA, mas que as informações de ambos serão incluídas no mesmo dossiê, podendo gerar uma

maior capacidade de análise e fluidez do processo. Uma vantagem referente a esse fator é a possibilidade do detentor do DIFA, ou seja, o fornecedor de IFA/aquele que detém todas as informações referentes ao IFA, poder enviar o DIFA diretamente à ANVISA, contemplando a parte aberta e a parte fechada (ANVISA, 2019).

Após envio do DIFA para ANVISA e a aprovação, esse detentor receberá a carta de adequação (CADIFA) e ela poderá ser utilizada por qualquer farmacêutica que quiser utilizar aquele IFA em seu processo de registro. Dessa forma, não será necessário solicitar CADIFA para cada empresa farmacêutica, o que demonstra, a otimização de processos pela ANVISA.

Para este último tópico, ressalta-se, ainda, que mais uma vez é visível a celeridade de processos sanitários, uma vez que as empresas posteriores não terão que aguardar aprovação e emissão da CADIFA para um determinado fabricante de IFA. Consequentemente, com essa etapa processual resolvida, os processos de registro/pós-registro conseguem ter um fluxo mais rápido.

Com referência à isonomia, atualmente, no novo modelo, o dossiê de todos os IFAs, sejam eles sintéticos e semissintéticos, devem ser apresentados nos processos de registro (ANVISA, 2019), o que difere dos dispostos nas normativas que foram revogadas pela RDC 359/2020, que apresentavam listas dos IFAs sujeitos à registro.

Apesar das vantagens, é necessário informar que a ANVISA prevê alguns desafios com relação a esse novo marco regulatório, tais como: sistema utilizado para o envio de documentos diretamente para a ANVISA pelo fabricante do IFA e a mudança cultural (ANVISA, 2019). Quando se fala em mudança cultural, a Agência ressalta sobre a nova obrigatoriedade de realização de inspeções de boas práticas nas fábricas dos fornecedores de IFAs e a comunicação direta com o fabricante do IFA, uma vez que, atualmente, essa comunicação é mediada pelo detentor de registro do medicamento/IFA no Brasil.

Entretanto, analisando criticamente perdas e ganhos que foram expostos, considera-se que, a normativa é uma vantagem para as indústrias, uma vez que a harmonização advinda gera menor trabalho para o setor regulado e, ainda,

melhora a análise processual realizada pela ANVISA. Consequentemente, temos uma celeridade nos processos sanitários que dependem de CADIFA. Adicionalmente, informa-se que a normativa apresenta em seu escopo os itens, nomenclatura e numeração referente ao *Common Technical Document*, previsto no Guia M4 do ICH e no Guia 24/2019 da ANVISA.

Apesar dessa normativa estar em vigor, a RDC 361/2020, que altera a RDC nº 200/2017 e a RDC nº 73/2016, para dispor sobre a submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento, estabelece um prazo de transitoriedade de 3 anos para IFAs que não estão contemplados no parágrafo único de seu Art. 8º. Dessa forma, as empresas têm até 1º de agosto de 2023 para essa adequação e solicitação de CADIFA para regularização de seus IFAs.

2.2.4. Ganhos regulatórios sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância

A RDC 4/2009, publicada pela ANVISA em 11 de fevereiro de 2009, dispunha sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Essa normativa vigorou durante 11 anos até ser substituída pela atual RDC 406/2020.

Contudo, em 2018, a ANVISA publicou as Consultas Públicas nº 551 e 552 que visavam ajustar as normativas de farmacovigilância ao promover a harmonização delas com os Guias E2B (Gerenciamento de dados clínicos de segurança: definições e padrões para relatórios expedidos), E2D (Gerenciamento de dados de segurança pós-aprovação: definições e padrões para relatórios expedidos) e M1 (MedDRA – Dicionário médico para atividades regulatórias) do ICH (BADOLATO, 2018).

Na justificativa apresentada pela ANVISA ao setor regulado para atualização da normativa, fatores como desenvolvimento tecnológico, necessidade de identificação precoce de riscos associados ao uso de medicamentos e procedimento de gestão de dados de farmacovigilância utilizado da ANVISA estar sendo apoiado em regras defasadas foram utilizados como base.

Dessa forma, unindo os objetivos e a justificativa, a ANVISA publicou, em 29 de julho de 2020, a RDC 406/2020 que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, define farmacovigilância como “a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos”. Em suma, a nova RDC foi publicada de forma a trazer uma visão mais atual do panorama da farmacovigilância no Brasil, além de internalizar os conceitos do ICH.

Em seu trabalho, Badolato (2018), verificou que a atualização do regulamento representava uma grande evolução para ambos os setores, regulado e regulador. A adoção de novas plataformas eletrônicas de gestão integradas de informações, apresenta, de forma natural, grande impacto laboral e financeiro para os atores envolvidos, uma vez que a necessidade de amplo treinamento, revisão de processos internos, redefinição de atividades, responsabilidades e escopo de atuação de cada profissional envolvido no processo de farmacovigilância representa um grande esforço para o mercado.

Com a vinda dessa nova normativa, a ANVISA almeja acompanhar as demandas de ações mais efetivas na pós-comercialização de medicamentos, bem como alinhar as normas brasileiras de farmacovigilância com padrões internacionais, seguindo harmonização guiada pelo ICH.

Para essa substituição, a ANVISA avaliou que a gestão dos dados de farmacovigilância encontrava-se rígida em regras desatualizadas e que era necessário trazer uma visão mais atual do panorama da farmacovigilância no Brasil. Adicionalmente, nessa faixa de tempo de 11 anos, a ANVISA prosseguiu com a adoção do Guia M1 MedDRA, que trata sobre vocábulo de termos diretamente relacionados à farmacovigilância, com descrições de eventos adversos, padronizando com o preconizado pelo ICH.

Dessa forma, a RDC 406/2020 foi publicada para trazer uma visão mais atual do panorama da farmacovigilância no Brasil, além de internalizar os conceitos do ICH. Além disso, a utilização da terminologia altamente específica e padronizada, estabelecida pelo MedDRA, promove a facilitação do intercâmbio internacional de informações regulatórias sobre os medicamentos, produtos

biológicos, vacinas e produtos resultantes da combinação de medicamentos com dispositivos médicos. Não só isso, a crescente utilização do MedDRA no mundo por autoridades reguladoras, empresas farmacêuticas, organizações de pesquisa clínica e profissionais de saúde permite uma melhor proteção da saúde dos pacientes em escala global. (ANVISA, 2020)

2.2.5. Ganhos para o mercado brasileiro

No contexto brasileiro, o setor farmacêutico é um grande contribuinte no que tange a economia. De acordo com o SINDUSFARMA (2021), o varejo farmacêutico movimentou cerca de 76,98 bilhões de reais no ano de 2020, o que torna o Brasil líder deste mercado na América do Sul e o sétimo no ranking de faturamento no mercado farmacêutico global.

Em pesquisa realizada por Azevedo (2017), foi verificado que as 100 maiores empresas mundiais estão concentradas em 23 países, sendo os Estados Unidos, Japão e Índia os países com maior número de empresas, sendo o primeiro, o maior produto e consumidor do setor farmacêutico mundial. Em termos de investimento no país, em 2003, a Pfizer investiu 18% de suas vendas em P&D (ROSEMBERG, *et al*, 2010).

Levando em consideração a harmonização dos requerimentos nacionais com os internacionais e o estabelecimento do processo de confiabilidade regulatória, pode-se inferir que esses fatores podem levar a uma maior contribuição do país no que tange a economia mundial, uma vez que um maior número de produtos poderá ser exportado, endossando para o faturamento mundial e alavancando a economia nacional.

Em uma pesquisa de benchmarking realizada anualmente, a indústria farmacêutica espera crescer no varejo (Retail) 10,13% em 2021 e 10,52% no ano de 2022. No mercado institucional (Non Retail), as projeções são de crescimento de 12,77% em 2021 e 10,68% em 2022. (SINDUSFARMA, 2021).

Na prática, ao comparar o resultado de 2021, que foi movimentado cerca de R\$88,28 bilhões, observa-se um resultado de, aproximadamente 14,00% de crescimento em relação ao ano de 2020 (INOVAFARMA, 2021), demonstrando a importância desse setor na economia brasileira.

No trabalho de Paranhos (2019), em que foi analisado a internacionalização das grandes empresas farmacêuticas nacionais (GEFN), foi visto que um dos obstáculos eram as divergências regulatórias, uma vez que as normas da ANVISA ainda não se encontravam harmonizadas com os Guias do ICH.

Nesse mesmo trabalho, foi constatado que a padronização às normas do ICH pode beneficiar as GEFN com estratégias de internacionalização para entrar em países desenvolvidos. Os achados do trabalho de Paranhos mostraram que a internacionalização pode ser uma oportunidade das GEFN aumentarem sua participação no mercado farmacêutico mundial, diminuindo o déficit comercial do setor, acessando conhecimentos essenciais para o processo inovativo e entrando em segmentos de maior valor agregado da indústria. Vale ressaltar que nesta época, a ANVISA ainda se encontrava na fase de implementação dos Guias do ICH para poder se tornar membro do órgão.

Adicionalmente, ressalta-se que a adaptação a padrões internacionais contribui de forma significativa para redução de barreiras sanitárias à circulação de medicamentos (CARMO, 2017).

Em apresentação conduzida por Tagliari (2016), foi abordado sobre o estabelecimento de diálogos regulatórios internacionais que tem sido utilizado pela ANVISA, que tem como um dos objetivos, auxiliar a inserção do setor produtivo brasileiro nos diferentes mercados de interesse. Nessa mesma oportunidade, foi ressaltado o benefício da maior facilidade para exportar medicamentos brasileiros, uma vez que, com a participação da ANVISA no ICH, há o aumento da confiança na qualidade dos medicamentos produzidos em território nacional.

Adicionalmente, Guimarães (2020), levantou que uma das vantagens da harmonização internacional dos requerimentos é a possibilidade de celeridade no que tange a incorporação de novos produtos farmacêuticos nos diversos mercados mundiais e imersão das indústrias nacionais no mercado global.

Nesse âmbito, vale destacar que a confiabilidade estabelecida entre as agências reguladoras é bilateral, ou seja, a cooperação internacional é de ambos

os lados. Dessa forma, uma vez que há uma maior facilidade na exportação de medicamentos, haverá também facilidade nas importações e registro desses produtos.

Levando em consideração os dispostos acima, pode-se verificar que, ao passo que a ANVISA vai harmonizando seus requerimentos de qualidade, segurança e eficácia, menos complexo ficará o processo de importação e exportação de medicamentos, podendo esperar que o setor farmacêutico possa alavancar a economia brasileira, levando a uma balança comercial mais favorável.

Além disso, não somente a facilitação dos processos supracitados, mas leva-se em consideração também, o aumento de medicamentos e produtos biológicos disponíveis em territórios nacionais, culminando em um maior leque de terapêuticas disponíveis, além de maior número de produtos nacionais presentes no setor farmacêutico internacional.

CONCLUSÃO

Em 2016, a ANVISA se fixou como membro regular no ICH e, para poder manter essa posição, a agência precisava implementar cinco guias nível II do ICH até novembro de 2021 e foi decidido implementar os Guias EA2: Gestão de Dados de Segurança Clínica: definições e padrões; E2B: Elementos de Dados para Transmissão de Relatórios de Casos Individuais de Segurança; E2D: Gerenciamento de Dados de Segurança Pós-Aprovação: definições e padrões para relatórios expedidos; M4: Documentos Técnicos Comuns para o Registro de Medicamentos de Uso Humano e; M1: MedDRA (vocabulário de termos diretamente relacionados à farmacovigilância, com descrições de eventos adversos).

Frente a esse processo, o arcabouço legal sanitário brasileiro foi contemplado com novas normas que brindavam a harmonização dos requerimentos internacionais, promovendo o alinhamento regulatório de temáticas diretamente ligadas à qualidade, eficácia e segurança de medicamentos, tais como estabilidade, insumo farmacêutico ativo e farmacovigilância.

Fatores como o alinhamento internacional de requisitos técnicos, bem como a cooperação internacional entre as agências e a confiabilidade bilateral estabelecidas por elas, resultado da inclusão da ANVISA no ICH, promove vantagens no que tange os processos sanitários de registro e pós-registro de medicamentos, como a otimização de análise de processos, celeridade no parecer final da agência com relação aos processos e um menor número de indeferimentos. Como consequência, tem-se a inserção de novas terapêuticas em território nacional e, também, a inclusão do setor farmacêutico brasileiro em outros países. Além disso, verifica-se o impacto positivo que essa inclusão tem no mercado brasileiro, uma vez que, com um maior número de produtos

circulando dentro e fora do território brasileiro, a economia brasileira consegue crescer, gerando projeções econômicas favoráveis a esse setor.

Vale ressaltar que a harmonização dos requerimentos é um processo contínuo e que, atualmente, o Brasil ainda apresenta normas que necessitam de revisão para alinhamento dos respectivos textos internacionais. Adicionalmente, a tendência é que cada vez mais os requerimentos sejam harmonizados e as relações de confiança sejam fortalecidas, sem ferir perda da soberania nacional ou poder regulatório. Por fim, a garantia de medicamentos de qualidade assegurada, comprovadamente eficazes e a preconização da saúde do consumidor devem ser o norte para que a ANVISA dê continuidade neste processo.

REFERENCIAS

ANVISA. **Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH.** Brasília, 12 de novembro de 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich>

ANVISA. **Anvisa é reeleita como membro do Comitê Gestor do ICH.** Brasília, 3 de junho de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-e-reeleita-como-do-membro-do-comite-gestor-do-ich>

ANVISA. **Convergência Regulatória.** Brasília, 21 de setembro de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria>

ANVISA. **Diálogos regulatórios internacionais – ICH.** Webinar (1h48min). Brasília, DF. 2021. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Z7Szc0CPjV8>

ANVISA. **Discussão do Novo Marco Regulatório de IFA (CP 682/2019, CP 683/2019, CP 688/2019 e CP 689/2019).** Webinar (1h17min). Brasília, DF. 2019. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=LajerEPiBXY>.

ANVISA. MedDRA. Brasília, 08 de outubro de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/meddra>

AZEVEDO, R.C. **Entre o bem e o mal: a influência do marketing farmacêutico no consumo de medicamentos.** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro. *Campus Realengo*. Rio de Janeiro, RJ.

BADOLATO, M. D. S. **Trajetória e desafios da inclusão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como membro do International Council for Harmonization (ICH).** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro. *Campus Realengo*. Rio de Janeiro, RJ.

BRASIL. **Consulta Pública nº 453 de 28 de dezembro de 2017.** Estabelece proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, nº 249, p. 33 – 119, 29 dez. 2017.

BRASIL. **Justificativa da Consulta Pública nº 453 de 28 de dezembro de 2017.** Estabelece proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Brasília, DF. 15 dez. 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/Justificativa+-+CP+453-2017/2dc1bb3d-1355-4789-8288-0f4c12668ff5>

BRASIL. **Guia nº 24, de 14 de agosto de 2019.** Guia para organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos. Brasília, DF. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5594942/%282%29Minuta+Guia+CTD+retifica%C3%A7%C3%A3o.pdf/0d2524e1-dc87-4744-9bbe-9325c27900dc>

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 318, de 06 de novembro de 2019.** Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, n. 216, p. 97-101, 07 nov. 2019.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 359, de 27 de março de 2020.** Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA). **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, n. 63, p. 87, 01 abr. 2020.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 361, de 27 de março de 2020.** Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor sobre a submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento, respectivamente. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, n. 63, p. 95, 01 abr. 2020.

BRASIL. **Justificativa para as Consultas Públicas nº 551 e 552 de 03 de setembro de 2018.** Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que dispõe sobre Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano e de Instrução Normativa (IN) que dispõe sobre Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à ANVISA pelos Detentores de Registro de Medicamentos. Brasília, DF. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4858873/Justificativa+-+CPs+551-2018+e+552-2018.pdf/eb72eb77-9a3f-42d7-b433-06389ac56d99>

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 406, de 22 de julho de 2020.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, n. 144, p. 64 - 87, 29 jul. 2020.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, n. 144, p. 1, 27 jan. 1999.

CASTRO, R. R. **A regulamentação sanitária de desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil: Inserção no cenário internacional.** 2012. 115p. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia de Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

DIOP, A. **Common Technical Document (CTD).** Wiley StatsRef Stat. Ref. Online (2014) doi:10.1002/9781118445112.stat07008

GUIMARÃES, G. P. **Estabilidade de medicamentos sintéticos: visão geral da nova diretriz da ANVISA**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de São Paulo. *Campus* Diadema. São Paulo, SP.

HUYNH-BA, K., BEUMER SASSI, A. **ANVISA: an introduction to a new regulatory agency with many challenges**. *AAPS Open*. Disponível em: < <https://aapsopen.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s41120-018-0029-x.pdf> > (2018). Acesso em: 08 Mai. 2022.

ICH. **About ICH - History**. Disponível em: < <https://www.ich.org/page/history> >. Acesso em: 12 Jul. 2022

ICH. **About ICH - Mission**. Disponível em: < <https://www.ich.org/page/mission> >. Acesso em: 12 Jul. 2022

MOLZON, J. A. **Promoting Efficient Reviews - The Influence of the eCTD**. <https://www.diaglobal.org/Tools/Content.aspx?type=eopdf&file=%2Fproductfile%2F17212%2Fjustina+molzon.pdf> (2009)

MORAES DO CARMO, A. C.; PEREIRA, R. S.; GRATIERI, T. **Brazilian requirements for stability indicating methods**. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. Elsevier, v. 98, p. 58-63. 2018.

MUNEKATA, I.R. **Ingresso da Anvisa no International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use (ICH) e seu impacto nas indústrias farmacêuticas brasileiras**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de São Paulo. *Campus* Diadema. São Paulo, SP.

ROSENBERG, G.; FONSECA, M. D.; D' AVILA, L. A. **Análise comparativa da concentração industrial e de turnover da indústria farmacêutica no Brasil para os segmentos de medicamentos de marca e genéricos**. *Econ. soc.* [online]. 2010, vol.19, n.1, pp.107-134

SILVA, A.P.J., TAGLIARI, P.O.P. **Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios**. *Pan American Journal of Public Health*, Washington DC, EUA, v.39, n.5, pp.281-287, 2016.

SINDUSFARMA. **Mercado Farmacêutico no Brasil – Perfil da Indústria 2021**. 2021. Acesso em 20 de nov. 2022. Disponível em: <https://sdvadvogados.com.br/2021/03/01/mercado-farmaceutico-no-brasil-perfil-da-industria2021/>

STEINER, F. P; PARANHOS, J. A internacionalização das grandes empresas farmacêuticas nacionais: evolução, desafios e estratégias inovativas. IV Encontro Nacional de Economia Industrial e Inovação. p. 361 – 372. 2019.

TAGLIARI, P. O. P. **A atuação da ANVISA em fóruns estratégicos de medicamentos: ICH, IPRF, PIC/S e OMS**. 2016