1774
TEXTO PARA DISCUSSÃO

EFICIÊNCIA REGULATÓRIA: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA APLICADA A TRAJETÓRIA DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Mônica da Luz Carvalho Soares
Leila Posenato Garcia
Sâmia Rocha de Oliveira Melo
Daniela Barros Rocha
Stefania Schimaneski Piras
Hugo do Amaral Braga

ipea
Por um Brasil desenvolvido

1774
TEXTO PARA DISCUSSÃO
Brasília, setembro de 2012

EFICIÊNCIA REGULATÓRIA: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA APLICADA A TRAJETÓRIA DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS*

Mônica da Luz Carvalho Soares**
Leila Posenato Garcia***
Sâmia Rocha de Oliveira Melo**
Daniela Barros Rocha**
Stefania Schimaneski Piras**
Hugo do Amaral Braga ****

* Agradecemos a Eduardo Fiuza e Renata Reis pelos comentários à versão preliminar. Erros e omissões remanescentes são da responsabilidade dos autores.
** Especialista em regulação e vigilância sanitária da Coordenação de Registro de Medicamentos Genéricos e Similares (CRMED/GGMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
*** Técnica de Planejamento e Pesquisa da Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação, Regulação e Infraestrutura (Diset) do Ipea.
**** Estagiário da Coordenação de Registro de Medicamentos Genéricos e Similares (CRMED/GGMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Governo Federal

Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República
Ministro Wellington Moreira Franco

ipea Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

Fundação pública vinculada à Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, o Ipea fornece suporte técnico e institucional às ações governamentais – possibilitando a formulação de inúmeras políticas públicas e programas de desenvolvimento brasileiro – e disponibiliza, para a sociedade, pesquisas e estudos realizados por seus técnicos.

Presidente
Marcelo Côrtes Neri

Diretor de Desenvolvimento Institucional
Luiz Cezar Loureiro de Azeredo

Diretora de Estudos e Relações Econômicas e Políticas Internacionais
Luciana Acioly da Silva

Diretor de Estudos e Políticas do Estado, das Instituições e da Democracia
Alexandre de Ávila Gomide

Diretor de Estudos e Políticas Macroeconômicas, Substituto
Claudio Roberto Amitrano

Diretor de Estudos e Políticas Regionais, Urbanas e Ambientais
Francisco de Assis Costa

Diretora de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação, Regulação e Infraestrutura
Fernanda De Negri

Diretor de Estudos e Políticas Sociais
Jorge Abrahão de Castro

Chefe de Gabinete
Sergei Suarez Dillon Soares

Assessor-chefe de Imprensa e Comunicação, Substituto
João Cláudio Garcia Rodrigues Lima

Ouvidoria: http://www.ipea.gov.br/ouvidoria
URL: http://www.ipea.gov.br

Texto para Discussão

Publicação cujo objetivo é divulgar resultados de estudos direta ou indiretamente desenvolvidos pelo Ipea, os quais, por sua relevância, levam informações para profissionais especializados e estabelecem um espaço para sugestões.

© Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – **ipea** 2012

Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.- Brasília : Rio de Janeiro : Ipea , 1990-

ISSN 1415-4765

1.Brasil. 2.Aspectos Econômicos. 3.Aspectos Sociais. I. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.

CDD 330.908

As opiniões emitidas nesta publicação são de exclusiva e inteira responsabilidade do(s) autor(es), não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada ou da Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República.

É permitida a reprodução deste texto e dos dados nele contidos, desde que citada a fonte. Reproduções para fins comerciais são proibidas.

JEL: I18

SUMÁRIO

SINOPSE

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO 7

2 MÉTODOS E BASE DE DADOS 10

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 11

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS 28

REFERÊNCIAS 31

SINOPSE

Ao longo dos últimos anos, um novo e desafiante cenário no registro de medicamentos genéricos vem sendo gradativamente incorporado na rotina de análise dos dossiês de registro apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) pela indústria farmacêutica, no Brasil. Neste trabalho, são calculados os prazos para obtenção de registro de medicamentos genéricos e os principais pontos envolvidos no ganho ou na perda de eficiência neste processo. São apresentados os conceitos atuais incorporados na regulação dos medicamentos genéricos, tais como genéricos inéditos, medicamentos priorizados e medicamentos clones. A amostra foi composta por 323 medicamentos genéricos registrados em 2010. Para análise dos dados, foi estimado um modelo de sobrevivência que contemplou os parâmetros envolvidos na trajetória de registro de um medicamento genérico. Como principais resultados, foram encontrados períodos para obtenção de registro na Anvisa de até 626 dias para medicamentos não priorizados e 429 dias para medicamentos com análise priorizada – que, porém, diminuíram para 323 dias com os procedimentos de análise *in loco* (auditorias de registro), e aumentaram para 1.018 dias com arquivamentos temporários solicitados pelas indústrias farmacêuticas. Um dado inesperado foi a quantidade de processos arquivados/encerrados pelas empresas farmacêuticas (26% do total de processos auditados) após as auditorias de registro. Conclui-se que os resultados encontrados apontam para mudanças racionais nos procedimentos de registro de medicamentos genéricos no Brasil com foco nas auditorias de registro e na qualidade dos dossiês de registro apresentados pela indústria farmacêutica.

ABSTRACT[i]

A new and challenging scenario for drug analysis and registration has been gradually incorporated into the routine of the Brazilian National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitára - Anvisa) by the Brazilian pharmaceutical industry. This text calculates how long the registration process for generic drugs lasts and analyzes the most important issues involved. We discuss the mains concepts involved in regulation of generic and similar drugs such as: original generic drugs, prioritized

---

i. As versões em língua inglesa das sinopses (abstracts) desta coleção não são objeto de revisão pelo Editorial do Ipea.
The versions in English of the abstracts of this series have not been edited by Ipea's editorial department.

generic drugs, and clone drugs. The sample analyzed is composed of 323 generic drugs registered in 2010. A survival model involving the most important parameters in the registration process was estimated. The main results are that the average registration time is 626 for non-prioritized drugs and 429 for prioritized ones. Drugs suffering on location audits were analyzed on average in 323 days and drugs with temporary process suspension at the request of the industry were analyzed in 1018 days on average. An unexpected result is that 26% of the audited drugs were suspended at the request of the industry after the audits. We conclude that these results point to a window of opportunity for rational changes in the registration process for drug copies in Brazil focused on audits and the quality of information provided by the pharmaceutical industry.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são bens de consumo. Entretanto, do ponto de vista econômico, possuem algumas particularidades que os fazem específicos em relação a outros produtos industrializados. Como bens de saúde, constituem o recurso médico e terapêutico mais frequentemente utilizado. Isto significa que deficiências na produção, circulação e consumo destes produtos podem ter um grande impacto negativo na saúde da população (Tobar, 2008). Portanto, os medicamentos se aproximam da definição de bens de mérito (Musgrave, 1959).

Para superar os efeitos dessas possíveis deficiências na produção, comercialização e utilização dos medicamentos, o Brasil vem adotando, ao longo dos anos, esquemas regulatórios que visam contribuir para a melhora no acesso da população aos medicamentos.

Durante a década de 1990, a maioria das economias da América Latina passou por um processo de "desregulação" da qual não escapou o mercado de medicamentos. Esperava-se que, sem a intervenção do Estado, a competição entre empresas seria estimulada e, como consequência, os preços dos produtos sofreriam uma redução. Entretanto, não foi o que ocorreu. Os preços aumentaram e o consumo diminuiu. Em contrapartida, os países desenvolvidos que não realizaram uma "desregulação" tão forte no mercado de medicamentos obtiveram melhores resultados em termos de acesso. Entre as medidas regulatórias adotadas por estes países, ressalta-se a política de medicamentos genéricos que resultou em uma das mais poderosas ferramentas para ampliação do acesso aos medicamentos (Tobar, 2008).

O registro está entre os instrumentos mais importantes do controle sanitário e da regulação para a garantia de medicamentos de qualidade. Esta ferramenta permite que o órgão regulador tenha conhecimento de quais são os medicamentos produzidos e vendidos e tem como finalidade primordial garantir que cheguem ao mercado somente produtos que tenham qualidade, eficácia e segurança previamente comprovadas (Pinto, 2007).

A introdução dos medicamentos genéricos no Brasil ocorreu a partir da publicação da Lei nº 9.787/1999, aliada à criação, no mesmo ano, da agência reguladora do setor: a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A regulamentação da Lei nº 9.787/1999 ocorreu por meio da Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999, que estabeleceu o regulamento técnico para o registro de genéricos (Brasil,1999a e 1999b).

Ambos os fatos – a promulgação da lei e a criação da Anvisa – representaram uma mudança significativa na política governamental sobre este segmento e causaram grande impacto na estrutura do mercado farmacêutico brasileiro (Pinto, 2007).

Com a implementação da política de genéricos, o mercado, que até então era dominado por empresas multinacionais, começou a oferecer espaço para o crescimento das indústrias nacionais. Estas indústrias passaram a investir pesadamente no setor e alavancaram um crescimento significativo do mercado (ABDI, 2011).

O conceito de genérico implica um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira – DCB (Brasil, 1999a). Portanto, primeiramente, deve-se demonstrar a eficácia e a qualidade do medicamento genérico, e para isso é necessário contar com um bom sistema de farmacovigilância e um rigoroso esquema de registro (Tobar, 2008). Estas condições devem ser cumpridas para que não haja problemas de credibilidade dos medicamentos e sim promoção do acesso e dos benefícios sociais.

Para obtenção de registros de medicamentos genéricos no Brasil e, por conseguinte, do direito à comercialização de medicamentos desta categoria, é necessária a apresentação, à Anvisa, de um dossiê completo descrevendo as etapas de produção,[1] controle de qualidade,[2] validação dos métodos utilizados,[3] estudos comprobatórios de estabilidade,[4] equivalência farmacêutica,[5] bioequivalência[6] e

1. Produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado (Brasil, 2010a).
2. Controle de qualidade: conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos, objetivando conferir se satisfazem as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança. (Brasil, 1977).
3. Validação de métodos analíticos: procedimento que visa garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação e exatidão adequados à análise (Brasil, 2003).
4. Estudo de estabilidade: estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e o prazo de validade. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento (Anvisa, 2005).
5. Estudo de equivalência farmacêutica: conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos, ou seja, que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da *Farmacopeia Brasileira*, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência destes, com outros padrões de qualidade e desempenho (Brasil, 2010b).
6. Medicamentos bioequivalentes: são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade (Brasil, 2007b).

diretrizes de rotulagem, que englobam bula, embalagem primária[7] e secundária[8]. Alguns outros documentos são indispensáveis, como a autorização de funcionamento e o certificado de boas práticas de fabricação (CBPF), concedidos pela Anvisa (Brasil, 2007b).

Dois medicamentos são considerados equivalentes terapêuticos quando apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (Storpirtis, 2002). A biodisponibilidade relativa e a equivalência farmacêutica são elementos utilizados no Brasil para comprovar a equivalência terapêutica do medicamento genérico a um medicamento para o qual já houve comprovação de eficácia clínica, o denominado medicamento de referência.

Diante do exposto, vê-se que a documentação exigida no dossiê de registro é tecnicamente robusta, tendo como diretrizes normatizações adotadas por países tais como os Estados Unidos, Canadá e países-membros da Comunidade Europeia. Portanto, as normas para registro vigentes contemplam estudos necessários para a garantia de genéricos seguros, eficazes e de qualidade e também intercambiáveis com seus medicamentos de referência (Castilho, 2007).

No período 2008-2010, um novo e desafiante cenário de registro de medicamentos genéricos vem sendo gradativamente incorporado à rotina de análise da documentação de registro apresentada pela indústria farmacêutica no Brasil. Para acompanhar este novo panorama, a área responsável pelo registro de medicamentos genéricos, a Coordenação de Registro de Medicamentos Genéricos e Similares da Anvisa, analisou diversos fatores que compõem o novo cenário. Alguns procedimentos vêm, ao longo deste período, criando gargalos que dificultam o processo de registro de medicamentos genéricos. Outros, porém, podem ter um papel relevante na promoção da eficiência regulatória. Estes fatores podem ser também extrapolados para os medicamentos similares, apesar de a análise em foco abarcar apenas os genéricos.

Este texto tem como objetivos: *i*) descrever o contexto envolvido no processo de análise de medicamentos genéricos no Brasil; *ii*) examinar os fatores que podem tornar os processos de análise mais ou menos eficientes; e *iii*) investigar variáveis associadas ao tempo de análise do registro de medicamentos genéricos no país, por meio de um modelo de sobrevivência.

7. Embalagem primária: embalagem que mantém contato direto com o medicamento (Brasil,2009).
8. Embalagem secundária: embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias (Brasil, 2009).

2 MÉTODOS E BASE DE DADOS

Este trabalho aborda as questões conceituais que envolvem o registro de medicamentos genéricos. Os procedimentos de registro são apresentados como uma ferramenta primordial que o órgão regulador utiliza para garantir a qualidade, a eficácia e a segurança dos produtos genéricos no Brasil. Para a análise das questões relacionadas ao registro dos genéricos – itens 3.2 a 3.8 – foi utilizado método descritivo analítico. São abordados os conceitos de produção, controle de qualidade, validação de métodos analíticos, estabilidade, equivalentes farmacêuticos e medicamentos bioequivalentes. Estes conceitos foram extraídos das legislações de registro vigentes. Os levantamentos dos genéricos inéditos nos anos de 2008, 2009 e 2010, e suas respectivas classes terapêuticas, foram obtidos por meio do sistema de dados interno – o Datavisa. Este sistema armazena dados que são posteriormente publicados no Diário Oficial da União (DOU). Dentro da abordagem de racionalização de análise, são introduzidas as definições de medicamentos priorizados a partir da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 28/2007 (Brasil 2007a) e a definição de medicamentos clones a partir da Instrução Normativa nº 6, de 23 de dezembro de 2008 (Brasil, 2008b).

O trabalho também focaliza os dados referentes às demandas de entrada de dossiês de registro, de concessão de registro (publicações), de dossiês de genéricos que tiveram a análise de registro arquivada a pedido da indústria farmacêutica, de solicitação de priorização de análise e de auditorias de registro. Foram utilizados os dados de entrada de registro (solicitação de registros) de medicamentos que constam no sítio da Anvisa (<www.anvisa.gov.br>) e as publicações de registro destes medicamentos no DOU nos anos de 2008, 2009 e 2010, estabelecendo, dessa forma, o quantitativo das petições protocoladas e publicadas ao longo destes anos. Foram coletados também dados referentes aos medicamentos genéricos arquivados em 2008, 2009 e 2010 e dados de desarquivamentos das petições em 2008 e 2009, determinando o quantitativo de arquivamentos e desarquivamentos nestes anos. As informações sobre as priorizações de análise foram obtidas após avaliação da Comissão de Priorização de Análise da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa, conforme os critérios da RDC nº 28/2007 (Brasil 2007a). Os processos priorizados têm seu número publicado no sítio da Anvisa e foram usados neste trabalho. Foram realizadas dez auditorias de registro durante o ano de 2010, que incluíram 72 processos de medicamentos cópias (genéricos e similares). É importante ressaltar que um processo que foi auditado no ano de 2010 pode não ter tido a sua análise concluída no mesmo ano.

Na elaboração do modelo de sobrevivência para análise das variáveis associadas ao tempo de registro de medicamentos genéricos, foram considerados os dados referentes aos medicamentos genéricos que tiveram registro concedido no ano de 2010. A amostra contemplou 323 medicamentos genéricos. Foram excluídos três processos, entre o total (326) de processos localizados, devido a inconsistências nas datas de protocolo e publicação. As variáveis consideradas neste modelo foram: emissão de exigência técnica, prorrogação de prazo, arquivamento temporário, auditoria, priorização de análise, ineditismo e principais motivos de indeferimentos e tempo decorrido entre a data de entrada na Anvisa e a data de publicação (em dias). Para estudar o efeito do arquivamento, ajustando para as variáveis *priorização* e *auditoria*, foi elaborado um modelo de riscos proporcionais de Cox. As análises foram realizadas no *software* Stata, versão 10. Para avaliação do ajuste do modelo, foram observados os resíduos de Cox-Snell. Os dados da pesquisa referentes à data de entrada dos processos de registro de medicamentos genéricos na Anvisa, emissão de exigência técnica, prorrogação de prazo, arquivamento temporário, desarquivamento, priorização de análise, ineditismo, classes terapêuticas, principais motivos de indeferimentos, data de publicação e auditorias de registro foram obtidos no sítio da Anvisa, a partir do banco de dados Datavisa e a partir de planilhas internas de acompanhamento utilizadas pela Coordenação de Registro de Medicamentos Genéricos e Similares da agência.[9]

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 A demanda de registro de medicamentos genéricos

O fortalecimento da indústria nacional apoiado na bem-sucedida política de medicamentos genéricos permitiu que empresas brasileiras ganhassem competitividade e ampliassem a sua participação neste mercado, mantendo no país os empregos e rendas gerados (Quental *et al.*, 2008).

As indústrias farmacêuticas produtoras de genéricos instaladas no país avançam sustentadas pela expiração das patentes de importantes medicamentos, pelo aumento de renda da população e pelos investimentos públicos no setor. A expectativa é que o segmento genérico possa mais – que dobrar nos próximos anos, respondendo por 40%

9. Neste trabalho foram observados o Art. 23 da Lei nº 8.159/91, regulamentado pelo Decreto nº 4.553/02, que disciplina a classificação do sigilo de dados e as orientações do memorando nº 176/2011 da Assessoria de Segurança Institucional da Anvisa (Asegi).

a 50% das vendas totais – atingindo participação semelhante à dos Estados Unidos e de países da Europa –, e deverá investir em 2011 cerca de R$ 1,5 bilhão para aumentar a capacidade de produção de suas fábricas e atender ao forte crescimento do setor farmacêutico de genéricos (Scaramuzzo, 2011).

Sob o ponto de vista da regulação, a área de registro de medicamentos genéricos tem sentido o impacto direto desse novo panorama. O aumento do ingresso de medicamentos patenteados no domínio público, o aumento de solicitações de registro com maior nível de complexidade de análise e o aquecimento das indústrias nacionais, aliado ao número reduzido do corpo técnico e de procedimentos rudimentares em termos de informatização e racionalização, vêm fazendo com que o ato do registro venha se tornando um gargalo para o acesso.

3.2 Registro de medicamentos genéricos inéditos

O pioneirismo no lançamento de um novo medicamento genérico no mercado é considerado um fator de competitividade empresarial. As empresas acreditam que aquelas que chegam primeiro ao mercado obtêm lucros superiores às demais (Quental, 2008).

O genérico inédito é o primeiro medicamento genérico a ser registrado. Trata-se de um medicamento de grande importância para o Sistema Único de Saúde (SUS), que impacta diretamente na possibilidade de acesso ao medicamento, uma vez que deve ter um custo pelo menos 35% inferior ao do medicamento de referência. O processo de registro da maioria dos genéricos inéditos é mais complexo e demanda um tempo maior de análise técnica, dado que a maior parte deles não possui o princípio ativo e o produto acabado descritos em compêndios oficiais. Na tabela 1, encontram-se a descrição e as classes terapêuticas dos medicamentos genéricos inéditos registrados na Anvisa entre os anos de 2008 e 2010.

TABELA 1
Genéricos inéditos registrados em 2008 a 2010 e respectivas classes terapêuticas

	Genéricos inéditos registrados em 2008	
	Fármaco	Classe terapêutica
1	Cilostazol	Antitrombóticos
2	Succinato sódico de metilprednisolona	Glicocorticoides
3	Acetato de ciproterona	Progestágenos simples

(Continua)

(Continuação)

	Genéricos inéditos registrados em 2008	
	Fármaco	Classe terapêutica
4	Cloridrato de ciprofloxacino + dexametasona	Anti-infecciosos tópicos para uso oftálmico
5	Dicloridrato de levocetirizina	Anti-histamínicos sistêmicos
6	Enflurano	Anestésicos gerais
7	Isoflurano	Anestésicos gerais
8	Sevoflurano	Anestésicos gerais
9	Brometo de pancurônio	Bloqueadores neuromusculares
10	Cloridrato de gencitabina	Antineoplásicos
11	Sulfato de neomicina	Anti-infecciosos tópicos – associação medicamentosa
12	Brometo de rocurônio	Bloqueadores neuromusculares
13	Lidocaína + Prilocaína	Anestésicos locais
14	Cloridrato de donepezila	Outros produtos que atuam no sistema nervoso
15	Paracetamol + Fosfato de codeína	Analgésicos narcóticos

	Genéricos inéditos registrados em 2009	
	Fármaco	Classe terapêutica
1	Cloranfenicol	Anti-infecciosos tópicos para uso oftálmico
2	Ácido fusídico	Anti-infecciosos tópicos
3	Sulfato de gentamicina + fosfato dissódico de betametasona	Anti-infecciosos tópicos para uso oftálmico
4	Hidroquinona + tretinoína + fluocinolona acetonida	Desmelanizantes
5	Cloridrato de buflomedil	Vasodilatadores
6	Fenofibrato	Antilipêmicos
7	Desloratadina	Anti-histamínicos sistêmicos
8	Terconazol	Antimicóticos para uso tópico
9	Glibenclamida + cloridrato de metformina	Antidiabéticos
10	Estolato de eritromicina	Antibióticos
11	Cloridrato de loperamida	Antieméticos
12	Cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol	Antiglaucomatosos
13	Ácido fusídico + valerato de betametasona	Anti-ifecciosos tópicos – associação medicamentosa
14	Bimatoprosta	Antiglaucomatosos
15	Mesilato de desferroxamina	Agentes quelantes de ferro
16	Hidroquinona	Desmelanizantes
17	Fumarato de bisoprolol + hidroclorotiazida	Diuréticos
18	Cloridrato de cefetamete pivoxila	Antidepressivos
19	Cloridrato de epirrubicina	Antibióticos antineoplásicos
20	Atorvastatina cálcica	Antilipêmicos
21	Peridonil erbumina	Anti-hipertensivos

(Continua)

(Continuação)

Genéricos inéditos registrados em 2009		
	Fármaco	Classe terapêutica
22	Ampicilina + sulbactam	Anti-infecciosos sistêmicos – associação medicamentosa
23	Latanoprosta + maleato de timolol	Antiglaucomatosos
24	Sulfato de vincristina	Antineoplásicos
25	Sulfato de neomicina + acetato de clostebol	Antibióticos
26	Sulfato de glicosamina	Relaxantes musculares
27	Risedronato sódico	Supressores de reabsorção óssea
28	Cloridrato de clorpromazina	Neurolépticos

Genéricos inéditos registrados em 2010		
	Fármaco	Classe terapêutica
1	Ácido tranexâmico	Antifibrinolíticos
2	Nitrato de fenticonazol	Antimicóticos para uso tópico
3	Candesartana cilexetila	Anti-hipertensivos
4	Citrato de sildenafila	Vasodilatadores
5	Cloridrato de sevelamer	Quelantes de fósforo
6	Dipirona + cafeína	Analgésicos não narcóticos
7	Gestodeno + etinilestradiol	Anticoncepcionais
8	Oxalato de escitalopram	Antidepressivos
9	Imiquimode	Agentes imunossupressores
10	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + simeticona	Antiácidos
11	Flutamida	Antineoplásicos
12	Ocitocina	Ocitocíticos hormonais
13	Cloridrato de naloxona	Neurolépticos
14	Ácido zoledrônico	Antineoplásicos
15	Cloridrato de benazepril	Anti-hipertensivos
16	Olmesartana medoxomila	Anti-hipertensivos simples
17	Cloridrato de prometazina + dipirona sódica + cloridrato de Adifenina	Analgésicos não narcóticos
18	Fumarato de quetiapina	Antipsicóticos
19	Clozapina	Neurolépticos
20	Dicloridrato de pramipexol	Antiparksonianos
21	Hemitartarato de rivastigmina	Outros produtos que atuam no sistema nervoso
22	Olanzapina	Antipsicóticos
23	Divalproato de sódio	Anticonvulsivantes
24	Valsartana	Anti-hipertensivos simples

Fonte: sistema de dados Datavisa.

3.3 Tempo de análise do processo de registro

Muitos países da America Latina possuem um tempo curto para aprovação de medicamentos cópias, exceto Brasil, Chile e Cuba, que em termos de procedimentos de registro estão mais próximos dos países desenvolvidos. O tempo para o registro nos países da América Latina pode variar, de sete dias no Peru, um mês na Bolívia, dois meses no México e três a quatro meses na Argentina e Colômbia, a uma média de 12 meses ou mais no Brasil, Chile e Cuba (Homedes e Ugalde, 2005).

Por sua vez, na América do Norte, destaca-se a situação da agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA), que, no início de 2010, declarou que as solicitações para medicamentos genéricos estão apresentando um inédito tempo de espera. Aproximadamente 2 mil petições de medicamentos genéricos nos Estados Unidos estão à espera de aprovação. A FDA declarou ainda que os atrasos decorreram, parcialmente, do fato de o número de solicitações de registro ter dobrado nos últimos dez anos, além de haver número insuficiente de especialistas para análise técnica. O aumento dramático nas petições de medicamentos genéricos é sem precedentes nos anos recentes, e a agência simplesmente não tem pessoal para acompanhar. Consequentemente, se o número de pessoas permaneceu igual e o número de processos duplicou, o tempo de espera também dobrou (Bailey, 2010).

O tempo de aprovação do registro de medicamentos genéricos nos Estados Unidos quase duplicou, o que resultou em um grande passivo. Há cinco anos, as petições de genéricos eram aprovadas em 16,3 meses e o passivo era de 1 mil processos. Hoje, as aprovações demoram 26,7 meses e o passivo é de aproximadamente 2 mil petições (Bailey, 2010).

Uma das soluções oferecidas pela FDA é o aumento dos recursos humanos na agência dedicados à análise dos genéricos. Até 10 de janeiro de 2010, a agência contava com 98 especialistas no escritório de análise de medicamentos genéricos. No Brasil, o quadro também não é favorável, com uma entrada, em 2010, de 796 novos dossiês de registro para medicamentos cópias (genéricos e similares) e um passivo acumulado do ano anterior de oitocentas petições. É importante ressaltar que a Anvisa contava, em 2010, com dezoito técnicos para análise dos dossiês de registro de medicamentos genéricos e similares.

Até o ano de 2007, na Anvisa, as documentações de registro eram analisadas apenas conforme a ordem cronológica de peticionamento. A partir de abril de 2007, entrou em vigência a RDC nº 28/2007, que normatizou as chamadas priorizações de análise técnicas de registro de medicamentos considerados de relevância pública e que obedeciam aos critérios regulamentados nesta resolução (Brasil, 2007a).

São priorizadas essencialmente solicitações de registro de medicamentos genéricos para o tratamento ou profilaxia de doenças negligenciadas, órfãs, emergentes ou re-emergentes ou que pertencem aos elencos estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS) para suprir os seus programas no âmbito do SUS. Estas solicitações recebem o primeiro retorno do órgão regulador em 75 dias contados a partir da data de concessão da priorização.

Nos anos de 2007 e 2008, essas priorizações não tiveram impacto na análise de registro de medicamentos genéricos. Porém, os cenários dos anos seguintes chamaram atenção e vêm criando um gargalo significativo em termos de escoamento do fluxo do registro dos medicamentos genéricos e similares. Em 2009, foram concedidas 27 priorizações de análises de dossiês de novos registros de genéricos conforme a RDC nº 28/2007. No ano seguinte, foram concedidas 154 priorizações, representando 36% da demanda de solicitações de novos registros de medicamentos genéricos.

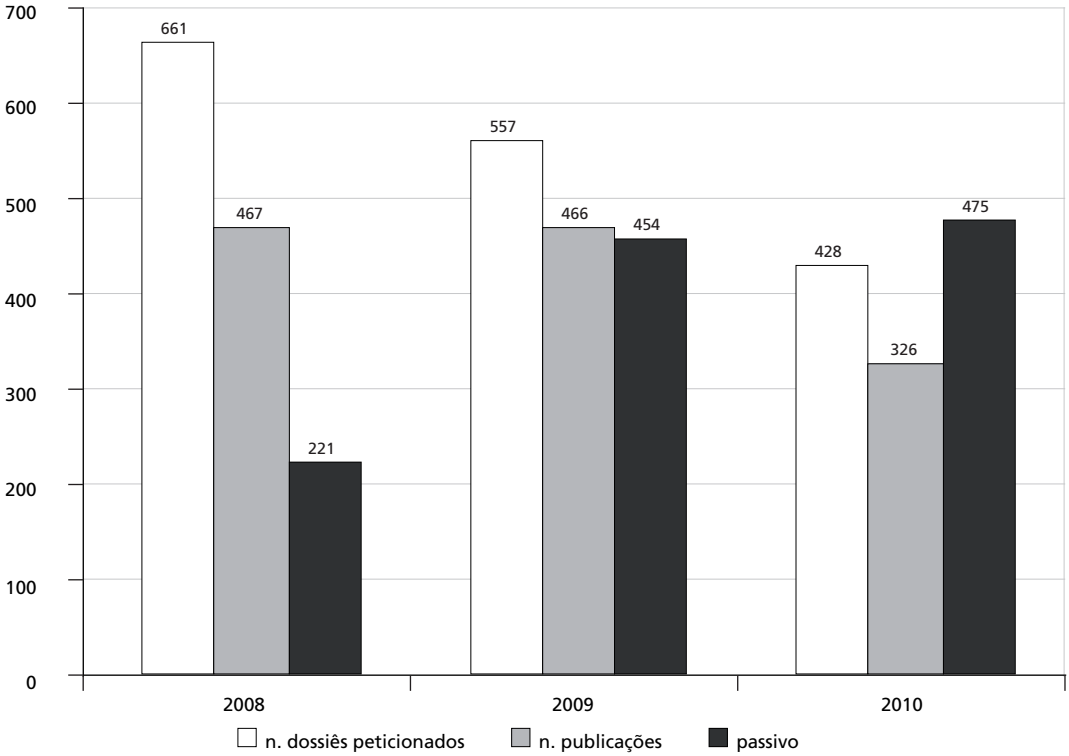
Após a incorporação dos procedimentos de priorizações de análise na rotina de registro de genéricos em 2007, foi introduzido, no ano de 2008, o conceito de processos clones para medicamentos genéricos e similares, possibilitando uma racionalização e celeridade de análise. Entende-se como processos clones aqueles nos quais os medicamentos são produzidos pelo mesmo fabricante, possuem a mesma composição química e os mesmos relatórios técnicos e clínicos – relatório de produção, controle de qualidade, estudos de estabilidade, equivalência farmacêutica e bioequivalência (Brasil, 2008b). Quando a empresa farmacêutica declara que seu processo é clone de outro processo, é criado um vínculo entre os dois processos, o que possibilita uma análise acelerada do segundo processo.

Percebe-se, ao longo do período de 2008 a 2010, uma redução de pedidos de registros de medicamentos genéricos. Isto pode parecer uma contradição, considerando-se a expectativa de aumento de produção do setor farmacêutico de genéricos (Quental, 2008; Scaramuzzo, 2011), e merece estudos posteriores. É fato que muitas solicitações de novos registros ficam retidas no passivo, que vem aumentando significativamente a cada ano. Este aumento progressivo do passivo pode estar desestimulando novas solicitações de registro. Houve uma queda de publicações em DOU dos resultados das análises das documentações técnicas de registro apresentadas pelas indústrias farmacêuticas. Em contrapartida, houve um aumento significativo do passivo (gráfico 1), conforme já mencionado, e das demandas de priorização de registro.

Neste período, várias mudanças foram introduzidas no âmbito dos procedimentos de registro de medicamentos genéricos. Os medicamentos genéricos passaram a ser analisados em conjunto com os medicamentos similares. Em 2008, as metas de registro estavam focadas no prazo da primeira manifestação do órgão regulador. A partir de 2009, a gestão da Anvisa optou por trabalhar o processo como um todo, focando, portanto, não apenas na primeira manifestação dos processos, mas também na conclusão da análise dos processos de registro de medicamentos genéricos e similares.

Essas mudanças contribuíram na construção do seguinte cenário: a maioria do corpo técnico está voltado para a análise de medicamentos considerados priorizados pela RDC nº 28/2007 (Brasil, 2007a), fazendo com que estes sejam mais rapidamente analisados. Sendo assim, o maior escoamento da fila de análise ocorre por meio destes processos. Com um número de técnicos reduzido e sem contar com avanços no sistema de informatização para análise de registro, tem-se como consequência o seguinte panorama: não ocorre redução na fila de processos não priorizados que ficam retidos na agência, aumentando o passivo. Vale lembrar que os medicamentos similares também fazem parte deste contexto. A demanda de entrada no ano de 2010 foi de 855 processos (incluindo genéricos e similares). Os medicamentos priorizados pela Anvisa, em 2010, representaram aproximadamente 17,5% do total de entrada de processos no mesmo ano.

GRÁFICO 1
Dossiês de registro de medicamentos genéricos peticionados, dossiês de registro de medicamentos genéricos publicados e quantidades acumuladas (passivo) no final cada ano (2008, 2009 e 2010)



Fonte: Datavisa.

É importante ressaltar que um processo publicado em 2008 não necessariamente foi peticionado no mesmo ano. Isto se aplica a toda a série mostrada no gráfico 1.

3.4 Qualidade dos estudos e da documentação apresentada no registro de medicamentos genéricos

Aliada à questão quantitativa (número de entrada, publicações, passivo etc.), há ainda as questões qualitativas das documentações apresentadas na solicitação de registro. A RDC nº 16/07 normatiza as documentações e os testes farmacológicos que devem ser apresentados para subsidiar a decisão da Anvisa em conceder ou não um registro genérico (Brasil, 2007b).

Durante a análise do dossiê, a grande maioria dos processos de registro de genéricos sofre exigências técnicas com o intuito de minimizar ou sanar eventuais riscos sanitários existentes no processo fabril do medicamento. A emissão de exigências técnicas é o principal

instrumento que o órgão regulador utiliza para sinalizar para a empresa farmacêutica a necessidade de correções ou ajustes em etapas da fabricação e controle de qualidade do medicamento. A partir da emissão das exigências técnicas, a empresa tem trinta dias para apresentar as adequações necessárias no dossiê de registro (Brasil, 2005a). A empresa pode solicitar mais sessenta dias de prorrogação do prazo para o cumprimento destas adequações.

Uma vez apresentado o cumprimento da exigência, o processo segue seu curso normal de análise, podendo ter sua documentação deferida ou indeferida após análise técnica do setor responsável pelo registro.

O elevado número de solicitações de prorrogação de prazo para cumprimento das exigências técnicas pode ser uma importante sinalização de que as normas brasileiras apresentam um elevado nível técnico – uma vez que são baseadas em critérios técnicos adotados em agências reguladoras como as dos Estados Unidos, Europa e Austrália –, ou de que parte das documentações de registro que são apresentadas à Anvisa não contêm os elementos considerados primordiais para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos genéricos.

3.5 Indeferimentos de dossiês de registro de medicamentos genéricos

Após a conclusão da análise técnica, o dossiê de registro de medicamento genérico é encaminhado para publicação no DOU com status de deferimento ou indeferimento. Entre os 575 processos (genéricos e similares) que tiveram a publicação em 2010, 366 receberam o registro, ou seja, a permissão para comercialização do órgão regulador. As empresas cujos dossiês não atenderam aos requisitos da normativa que trata sobre o registro de medicamentos genéricos (RDC nº 2016/2007) podem recorrer da decisão de acordo com a RDC nº 25/2008 (Brasil, 2008a). Entre os motivos de indeferimento identificados nos processos publicados no ano de 2010, destacam-se deficiências no controle de qualidade (39%) e o não cumprimento da RDC nº 204/2005 (23%), como se verá a seguir.

3.6 Arquivamento dos processos de registro de genéricos nos anos de 2008, 2009 e 2010

A norma RDC nº 204, de 06 de julho de 2005, prevê que as petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa podem ser arquivadas temporariamente. O arquivamento é um "ato formalizado, pelo agente regulado, mediante requerimento por meio do qual solicita a paralisação da análise de petição, à vista de razões fundamentadas" (Brasil, 2005a).

Essa mesma norma prevê, em seu Artigo 10º, que, quando ocorre o arquivamento temporário do processo, este perde a prioridade da ordem cronológica de entrada. Isto significa que a cada desarquivamento o processo retorna para o final da fila de análise e fica submetido ao tempo inerente a esta fila.

Dos processos de registro de medicamento genéricos protocolados em 2008, 149 (ou 22,54% dos 661) foram arquivados. Do total destes processos arquivados, 58 permaneceram arquivados dentro do prazo previsto pela norma RDC nº 206/2005 (até um ano). Esta resolução estabelece normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária (Brasil, 2005b). O tempo médio de arquivamento destes processos foi de 216 dias, ou aproximadamente sete meses (tabela 2).

Os outros 91 processos restantes permaneceram arquivados por mais de um ano, sendo que quatro processos foram arquivados por mais de uma vez e 87 processos não cumpriram com os prazos previstos pela RDC nº 206/2005 (Brasil, 2005b).

Para os processos protocolados no ano de 2009, 87 (ou 15,61% dos 557) foram arquivados. Do total destes processos arquivados, 36 permaneceram arquivados dentro do prazo previsto pela RDC nº 206/2005 (Brasil, 2005b). O tempo médio de arquivamento destes processos foi de 199,7 dias – ou aproximadamente seis meses e meio (tabela 2).

Desses 87 processos, 51 processos permaneceram arquivados por mais de um ano, sendo que um processo foi arquivado por mais de uma vez e cinquenta processos não cumpriram com os prazos previstos pela RDC nº 206/2005 (Brasil, 2005b).

Quanto aos processos de registro de medicamento genérico protocolados no ano de 2010, foram arquivados 91, ou 21,26% dos 428. No entanto, não foi possível obter dados completos sobre o desarquivamento, visto que o levantamento foi efetuado no início de 2011 e que estes processos podem ser desarquivados até o final deste ano.

A soma de processos protocolados em 2008 e 2009 que foram arquivados foi de 236, sendo que 94 permaneceram arquivados pelo tempo médio de sete meses e 142 permaneceram arquivados por mais de um ano (tabela 2).

Se os processos arquivados, protocolados em 2010, forem incluídos, contabiliza-se um total de 327 processos arquivados, ou 19,86% dos processos de registro de medicamentos genéricos protocolados em 2008, 2009 e 2010.

Desse modo, conclui-se que um processo que solicita arquivamento na Anvisa normalmente permanece sete meses arquivado (média dos anos de 2008 e 2009), além dos trinta dias do cumprimento da exigência exarada e uma média de sessenta dias referente à prorrogação de prazo, o que contabiliza um tempo médio de dez meses de responsabilidade da empresa que solicita o registro.

Além desses dez meses, a cada desarquivamento o processo enfrenta novamente a fila de análise que, em março de 2011, continha um passivo de aproximadamente 1 mil dossiês aguardando análise. Todo este processo contribui para que o dossiê de registro permaneça um longo período em trâmite na agência reguladora.

Assim, a cada arquivamento de processo, tem-se o somatório de tempo de espera na fila de análise, de prazos para o cumprimento de exigência, de prorrogação de prazo e de tempo de arquivamento. Quando a empresa desarquiva o processo, soma-se um segundo período de espera na fila de análise e de prazos para cumprimento de possíveis novas exigências. Dessa forma, o processo arquivado ocupa duas vezes a fila de análise de registro de medicamentos.

Em 2008 e 2009, 142 dossiês de solicitação de registro de medicamentos genéricos descumpriram o prazo estabelecido pela RDC nº 206/2005, tendo como conseqüência o indeferimento do processo.

TABELA 2
Processos arquivados em 2008 e 2009

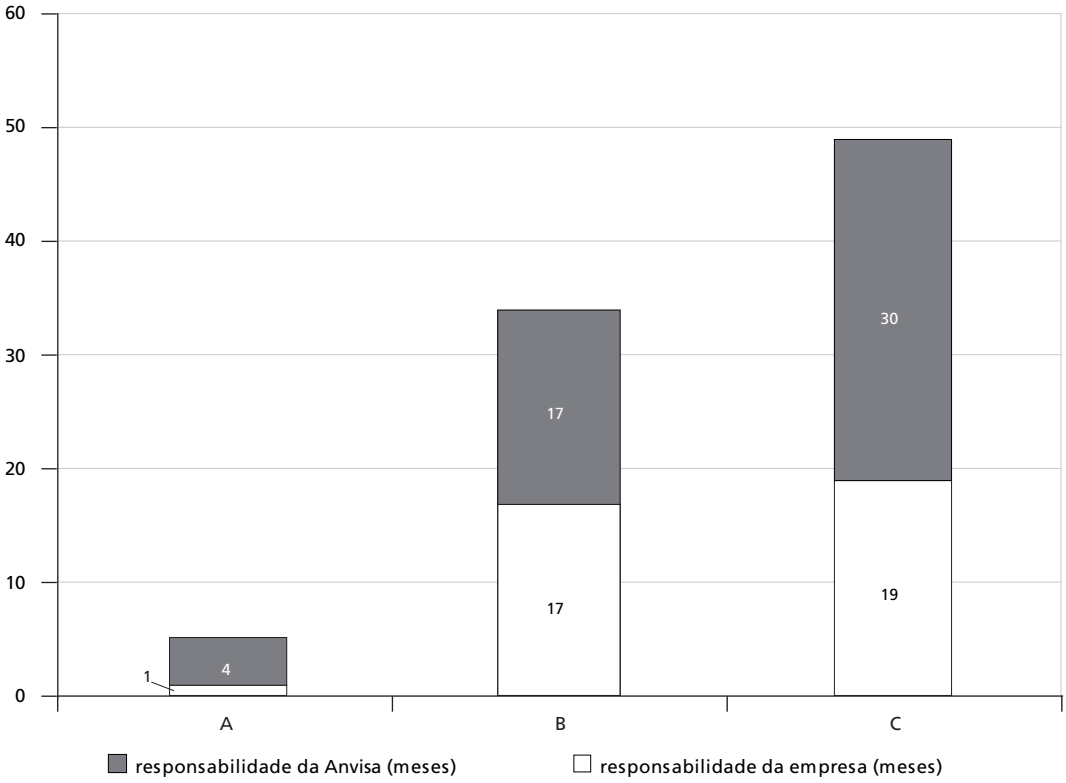
Arquivamentos de processos	Em 2008	Em 2009	**Total**
≤ 1 ano	58	36	**94**
Tempo médio de arquivamento*	216,38 dias (± 7 meses)	199,777 dias (± 6,5 meses)	**-**
> 1 ano	91	51	**142**
Total	**149**	**87**	**236**

Fonte: Datavisa.
Elaboração dos autores.
Obs.: considerou-se para a determinação do tempo médio de arquivamento apenas os processos com tempo de arquivamento menor que um ano e em conformidade com a RDC nª 204, de 6 de julho de 2005. Não foram considerados os processos arquivados em 2010 por ausência de dados completos do ano de 2011.

Adiante, são descritos três relatos de casos sobre processos de registro de medicamentos genéricos que foram submetidos à Agência (gráfico 2). Percebe-se que as empresas que solicitaram arquivamento para seus processos de registro tiveram um período de trâmite mais longo dentro da agência. Conforme descrito anteriormente, os arquivamentos são solicitados quando a empresa, na maioria dos casos, não possui condições de cumprir em tempo hábil a exigência técnica solicitada para a adequação do processo de registro.

É lógico concluir que os processos que sofrem apenas uma exigência técnica, têm um período de trâmite menor na Anvisa. Sendo assim, quanto mais adequado encontra-se o processo à legislação de registro, menor será o número de exigências realizadas e maior será a celeridade para a conclusão da análise.

GRÁFICO 2
Tempo de responsabilidade da Anvisa e do setor regulado no registro de medicamentos genéricos (tempo em meses para os casos A, B e C)



Fonte: Datavisa.
Elaboração dos autores.

O processo de registro da empresa A foi protocolado na Anvisa em julho de 2010 e em agosto de 2010 foi analisado pela Anvisa com auditoria *in loco*. Em dezembro de 2010, houve a publicação do resultado da análise da solicitação de registro. O período de estadia do processo na Anvisa foi de cinco meses, dos quais um mês foi de responsabilidade da empresa e quatro meses de responsabilidade da agência.

O processo de registro de medicamento genérico da empresa B foi protocolado na Anvisa em janeiro de 2008 e teve sua análise iniciada em março de 2008, dois meses após o protocolo do registro, pois recebeu priorização de análise. Em abril de 2008, a empresa solicitou uma prorrogação de prazo de noventa dias. Dessa forma, transcorreram 120 dias ao todo entre exigência e prorrogação de prazo. Em setembro de 2008, a empresa solicitou o arquivamento do processo e em junho de 2009 solicitou o desarquivamento – um total de nove meses. Em abril de 2010, dez meses depois da solicitação de desarquivamento, este foi analisado e sofreu uma nova exigência. Em maio de 2010, a empresa solicitou uma prorrogação de noventa dias, a fim de cumprir a exigência exarada e ao todo foram contabilizados 120 dias entre o prazo para cumprimento da exigência e a prorrogação de prazo. A conclusão do registro ocorreu em novembro de 2010. Sendo assim, neste período de 34 meses de estadia do processo na Anvisa, a responsabilidade pelo tempo foi de 17 meses da agência e 17 meses da empresa.

O processo de registro da empresa C foi protocolado na Anvisa no mês de setembro de 2006 e somente em dezembro de 2010 teve a publicação da conclusão de análise. Neste período, a empresa solicitou duas prorrogações de prazo e dois arquivamentos. Foram contabilizados aproximadamente dezenove meses como responsabilidade da empresa e 36 meses como responsabilidade da Anvisa. Isto se deve ao tempo inerente à fila de análise, à qual o processo foi submetido por três vezes. A primeira vez, referente à primeira manifestação, e as outras duas vezes referentes ao tempo da fila de registro, provocado por dois desarquivamentos (aproximadamente oito meses para cada início da análise).

3.7 Auditorias de registro

Em 2010, a área de registro de medicamentos genéricos e similares iniciou o processo de auditorias *in loco* com foco no registro dos medicamentos genéricos e similares. Este procedimento mostrou grande potencial na celeridade do trâmite do processo de registro.

Nas auditorias, a equipe técnica responsável pela análise da petição de registro avalia, na própria indústria fabril, etapas relevantes do registro do medicamento, como produção e controle de qualidade, entre outras. Por meio deste procedimento, a equipe de registro pode sanar rapidamente e em tempo real as dúvidas que surgem na análise das documentações.

Foram realizadas dez auditorias com foco em registro durante o ano de 2010 e foi possível avaliar 72 processos. Como principais resultados das auditorias, ressaltam-se um menor tempo para a finalização da análise (tempo transcorrido entre a auditoria e emissão do parecer e posterior publicação no DOU). Dos processos auditados, 50% tiveram sua análise concluída em até 120 dias. Também foi observada uma maior agilidade da análise do cumprimento de exigência, uma vez que o especialista pode, muitas vezes, sanar as dúvidas técnicas *in loco*. A tabela 3 traz informações quanto ao tempo para a finalização da análise dos processos auditados.

TABELA 3
***Status* de processos auditados em 2010**

Tempo de Análise	Número	%
Até 90 dias	5	13,9
Até 120 dias	12	33,3
Até 180 dias	8	22,2
Mais de 181 dias	11	30,6
Total	**36**	**100,0**

Fonte: Datavisa.
Elaboração dos autores.

Um dado inesperado foi a quantidade de processos que foram arquivados/encerrados a pedido das farmacêuticas (que totalizaram 26% do total de processos auditados). Uma hipótese para este fato é que os dossiês de registro apresentavam deficiências técnicas que levaram as empresas a precisarem de tempo maior para corrigir estas falhas. A tabela 4 traz informações quanto aos status dos processos auditados. Dos processos concluídos, três registros foram publicados no mesmo ano da auditoria, ou seja, em 2010.

TABELA 4
Tempo de finalização da análise dos processos auditados em 2010

Categoria	Número	%
Publicado / concluída análise	36	46,8
Arquivados	14	18,2
Encerrados	6	7,8
Em exigência prorrogada / em análise de bioequivalência	21	27,3
Total	**77**	**100,0**

Fonte: Datavisa.
Elaboração dos autores.
Obs.: processos que foram auditados em 2010 podem não ter tido a sua análise concluída no mesmo ano.

3.8 Análise de sobrevivência

Foram estudados 323 processos de registros de medicamentos cuja data de publicação ocorreu no ano de 2010. O tempo médio de duração dos processos analisados, entre o protocolo e a publicação, foi 604,9 dias (desvio-padrão: 313,9). O tempo mínimo foi 110 dias, o máximo foi 2.117 dias e o tempo mediano foi de 530 dias.

Na tabela 5 são apresentadas as frequências de observações segundo as categorias das variáveis estudadas, bem como a análise destas variáveis segundo o tempo decorrido desde o protocolo até a publicação do registro ou indeferimento do medicamento, considerado "tempo de sobrevivência" para fins de análise.

Na maioria dos processos (97,5%), foram feitas exigências técnicas aos fabricantes. Devido ao fato de que houve exigências para quase todos os processos, a avaliação de diferenças estatísticas entre os processos que tiveram ou não exigências fica prejudicada. Entretanto, o tempo médio e mediano dos processos que tiveram exigências foi maior do que aquele dos processos que não as tiveram. Para as demais variáveis estudadas, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Mais da metade dos processos (58,2%) teve prorrogação. O tempo de sobrevivência dos processos que tiveram prorrogação foi estatisticamente superior ao daquele dos processos que não tiveram. Entre os processos que tiveram prorrogação, 50% ainda estavam em análise após 563 dias, enquanto entre os processos que não tiveram, a sobrevivência mediana foi 461 dias.

Pouco mais de 10% dos processos eram de medicamentos priorizados e 12,7% dos processos eram referentes a medicamentos genéricos inéditos. A priorização e o fato de o medicamento analisado ser um genérico inédito estiveram associados a um menor tempo de sobrevivência. Para os medicamentos priorizados, o tempo médio até a publicação foi 429 dias, enquanto para os não priorizados, foi 626 dias. Para os genéricos inéditos, o tempo médio até a publicação foi 406 dias, enquanto para os genéricos não inéditos foi 634 dias.

Em uma pequena parte dos processos (4,0%), foi realizada auditoria nas fábricas, por técnicos da Anvisa. O tempo de sobrevivência dos processos nos quais houve auditoria foi estatisticamente menor que aquele dos processos em que este procedimento não foi realizado.

TABELA 5
Descrição das variáveis estudadas e análise de sobrevivência segundo o tempo decorrido desde o protocolo até a publicação do registro

	Observações		Tempo até publicação		Tempo de sobrevivência			Análise de sobrevivência			
Variáveis	n	%	Média	dp[1]	25%	50%	75%	HR[2]	IC 95%[3]		valor-p
Exigências								0,55	0,27	1,11	0,095
Não	8	2,5	420,1	281,3	123	335	495				
Sim	315	97,5	609,6	313,7	405	531	735				
Prorrogação								0,56	0,45	0,70	<0,001
Não	135	41,8	508,6	241,2	367	461	599				
Sim	188	58,2	674,1	341,3	444	563	806				
Priorização								2,08	1,40	2,86	<0,001
Não	288	89,2	626,3	314,2	423	537	738				
Sim	35	10,8	428,6	253,2	245	321	545				
Genérico inédito								2,37	1,70	3,31	<0,001
Não	282	87,3	633,8	313,8	431	543	762				
Sim	41	12,7	406,1	234,9	273	321	466				
Auditoria								5,27	2,97	9,35	<0,001
Não	310	96,0	616,7	314,2	420	536	740				
Sim	13	4,0	323,1	115,1	237	302	375				
Cópia								1,29	1,01	1,65	0,038
Não	232	71,8	628,3	307,0	430	544	762				
Sim	91	28,2	545,4	324,9	353	481	628				

(Continua)

(Continuação)

	Observações		Tempo até publicação		Tempo de sobrevivência			Análise de sobrevivência			
Variáveis	n	%	Média	dp[1]	25%	50%	75%	HR[2]	IC 95%[3]		valor-p
Arquivamento								0,23	0,16	0,31	0,000
Não	265	82,0	514,6	211,9	391	484	582				
Sim	58	18,0	1017,6	370,6	741	902	1148				

Notas: [1] Desvio-padrão.
[2] *Hazard Ratio*.
[3] Intervalo de confiança de 95%.

Dos processos analisados, quase um terço (28,2%) já possuía cópias (genéricos ou similares) registradas. O tempo de sobrevivência dos processos relacionados a estes medicamentos foi menor do que aquele dos medicamentos que não possuíam cópias.

Aproximadamente um quinto dos processos (18,0%) sofreu arquivamento, a pedido do fabricante. Fica evidente que o processo de arquivamento esteve estatisticamente associado a um maior tempo de sobrevivência. Entre os processos que tiveram arquivamento, 50% ainda estavam em análise após 902 dias, enquanto, entre os processos que não tiveram, a sobrevivência mediana foi quase a metade, correspondendo a 484 dias.

Salienta-se que, na tabela 5, são apresentados os resultados da análise de sobrevivência bivariável, testando a associação de cada uma das variáveis independentes, com a variável dependente de interesse, que é o tempo decorrido desde o pedido até a concessão do registro.

Para se estudar melhor o efeito do arquivamento, ajustando para as variáveis priorização e auditoria, foi elaborado um modelo de sobrevivência, por regressão de Cox, conforme a tabela 6.

TABELA 6
Modelo de sobrevivência (regressão de Cox)

Variáveis	HR[1]	Z	p valor	95% IC[2]	
priorização	1.59	2.52	0.012	1.10	2.29
auditoria	3.91	4.61	<0,001	2.19	6.98
arquivamento	0.23	-8.67	<0,001	0.17	0.33

Notas: [1] *Hazard ratio*.
[2] Intervalo de confiança de 95%.

A partir do modelo ajustado, é possível constatar que os processos referentes a medicamentos que tiveram priorização e que passaram por auditoria permaneceram associados a um menor tempo de sobrevivência, e que esta associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,012$ para priorização e $p < 0,001$ para auditoria). Por seu turno, os processos que sofreram arquivamento por solicitação do fabricante requerente do registro tiveram um tempo de sobrevivência estatisticamente e significante maior que aqueles que não sofreram arquivamento ($p < 0,001$), mesmo controlando por priorização e auditoria.

O *hazard ratio* (HR) de 1,59 significa que o evento (publicação do registro do medicamento) tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto no tempo, 59% maior no grupo dos medicamentos que foram priorizados, em comparação com aqueles que não foram priorizados. Da mesma maneira, o HR de 3,91 para a variável auditoria indica que o evento tem uma probabilidade 2,91 vezes maior de ocorrer entre os medicamentos que pertencem ao grupo que foi auditado, em comparação com o grupo não auditado. O HR de 0,23 para a variável arquivamento mostra que a probabilidade do evento é 77% menor entre os processos que sofreram arquivamento, em comparação com aqueles que não sofreram arquivamento a pedido do fabricante.

A análise dos resíduos de Cox-Snell revelou que o ajuste do modelo está adequado, uma vez que os resíduos foram plotados graficamente próximos à diagonal.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O registro de medicamento é uma ferramenta primordial do controle sanitário e da regulação para a garantia da qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil.

Os resultados dos procedimentos de registro de medicamentos genéricos adotados atualmente buscam uma racionalização de análise baseada principalmente em priorizações de processos de registro. Apesar da relevância destes medicamentos para o SUS, outras importantes classes terapêuticas podem ficar represadas em uma fila de espera de até um ano e meio ou mais. O aumento das demandas de priorizações aquecido pelo investimento da indústria farmacêutica e do governo em genéricos inéditos e o reduzido número do corpo técnico impactam diretamente no tempo de

espera dos medicamentos não priorizados. Pode-se inferir que este cenário poderá impactar futuramente no aumento do tempo de análise dos medicamentos considerados priorizados pela Anvisa.

Este trabalho mostrou que vários parâmetros devem ser incluídos e avaliados conjuntamente quando se busca uma racionalização de análise com o objetivo de reduzir o tempo de espera de solicitação de registro de medicamentos genéricos.

Um importante aspecto avaliado diz respeito à qualidade dos estudos e da documentação apresentada no dossiê de registro pela indústria farmacêutica. Portanto, foram incluídos os seguintes parâmetros: número de exigências, prorrogações de prazo, número de arquivamento e principais motivos de indeferimentos. Entre os motivos de indeferimento identificados nos processos publicados, no ano de 2010, destacam-se a deficiência no controle de qualidade (39%) e o não cumprimento dos procedimentos estabelecidos pela RDC nº 204/2005 (23%).

Em 2008, 2009 e 2010, foram arquivados, a pedido das indústrias, 327 dossiês de registro analisados pela Anvisa . Nos anos de 2008 e 2009, o prazo para desarquivamento (um ano) foi excedido em 142 processos contrariando, portanto, a norma – a RDC nº 204/2005. Assinalam-se ainda 94 processos arquivados, nos quais as empresas conseguiram refazer os seus dossiês de registro e solicitaram desarquivamento, voltando a ocupar a fila cronológica para análise de registro. Este ciclo de arquivamentos traz grandes prejuízos ao processo de registro de medicamentos genéricos.

Um elemento que reforça a hipótese de deficiências na robustez dos dossiês apresentados concerne aos resultados das auditorias de registro realizadas em 2010. Foi contatado que dezenove processos de registro (26%) foram arquivados ou pediram desistência da solicitação de registro após a auditoria.

Por meio da análise de sobrevivência, estudou-se o tempo decorrido desde o protocolo até a publicação do registro. Foi investigada a associação do tempo de registro de medicamentos genéricos com a ocorrência de exigência, prorrogação e arquivamento, assim como a priorização de análise, a realização de auditorias e o fato de o medicamento ser genérico inédito. A amostra incluiu os medicamentos que tiveram publicação de registro em 2010.

Houve a emissão de exigências para quase todos os processos (97,5%). O tempo médio e mediano dos processos que tiveram exigências foi maior que aquele dos processos que não tiveram. A falta de um sistema informatizado para prorrogação de prazos pode ter subestimado os valores encontrados. Porém, mesmo com algumas lacunas, foi possível observar que, entre os processos que tiveram prorrogação, 50% ainda estavam em análise após 563 dias, enquanto entre os processos que não tiveram, a sobrevivência mediana foi de 461 dias.

Os medicamentos priorizados tiveram uma trajetória mais rápida até a publicação em relação aos não priorizados. Porém, os processos auditados foram os que mais se destacaram em termos de redução do tempo de publicação (redução de quase metade do tempo). Destaca-se que, dos 72 processos auditados em 2010, treze foram publicados no mesmo ano.

Portanto, encontram-se em posições opostas os efeitos das auditorias de registro (positiva para a eficiência do processo) e do arquivamento de dossiês de registro (negativo para eficiência do processo).

Os resultados obtidos neste estudo permitem concluir ainda que o arquivamento é um fator preponderante no tempo de análise para registro de medicamentos genéricos, uma vez que, mesmo controlando para o efeito de priorização e auditoria, sua ocorrência ainda demonstrou associação estatisticamente significativa com maior tempo de sobrevivência, ou seja, maior duração do processo de registro.

Conclui-se que é preciso adotar medidas que estimulem a apresentação de dossiês de registro cada vez mais robustos e bem instruídos, visando à redução do número de exigências, prorrogações de prazos e, por fim, de arquivamentos de processos. É preciso também maior investimento nas auditorias de registro, como procedimentos que promovem a eficiência regulatória voltada para o registro de genéricos. A exemplo do órgão regulador norte-americano, é preciso também que haja um aumento dos recursos humanos dedicados à análise dos dossiês de registro de medicamentos genéricos no Brasil. Isto certamente contribuiria para a manutenção dos medicamentos genéricos como uma experiência de sucesso na integração das políticas sociais voltadas para um maior acesso da população a medicamentos com qualidade garantida.

REFERÊNCIAS

ABDI – AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. 2011. Disponível em: <http://www.abdi.com.br>.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. 2005. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2005/RE%2001-05.pdf>.

BAILEY, R. Delays in generic drug approvals seen as rates of generic drug applications increase. **Health Law Perspective**, Mar. 2010. Disponível em: <http://www.law.uh.edu/>.

BRASIL. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 1977.

_____. Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 1999a.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 1999b.

_____. _____. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos" e revoga a Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2003.

_____. _____. Resolução - RDC nº 204, de 6 de julho de 2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2005a.

_____. _____. Resolução - RDC nº 206, de 14 de julho de 2005. Estabelece normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária. 3. **Diário Oficial da União, Brasília**, 2005b.

_____. _____. Resolução - RDC nº 28, de 4 de abril de 2007. Dispõe sobre a priorização da análise técnica de petições, no âmbito da Gerência-Geral de Medicamentos da ANVISA, cuja relevância pública se enquadre nos termos desta Resolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2007a.

_____. _____. Resolução - RDC nº 16, de 2 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2007b.

_____. _____. Resolução - RDC nº 25, de 4 de abril de 2008. Dispõe sobre o procedimento de recurso administrativo no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2008a.

_____. _____. Instrução Normativa nº 6, de 23 de dezembro de 2008. Dispõe sobre instrumentos que preconizam a racionalização de procedimentos para análise técnica de petição de concessão, renovação e alterações no registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2008b.

_____. _____. Resolução RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2009.

_____. _____. Resolução - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2010a.

_____. _____. Resolução - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 ago. 2010b.

CASTILHO, P. F. N. **O papel da ANVISA no acesso aos medicamentos genéricos**. 2007. 57f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2007.

HOMEDES, N.; UGALDE, A. Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries. **Bulletin of the World Health Organization**, USA, v. 83, n. 1, p. 64-70, 2005.

MUSGRAVE, R. **The Theory of Public Finance**. 1959. p. 13-15.

PINTO, C. M. D. **Mercado brasileiro de medicamentos genéricos**: análise do desempenho de uma subsidiária de laboratório estrangeiro. 2007. Dissertação (Mestrado) – Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas, Centro de Formação Acadêmica e Pesquisa-Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro. 2007. 123f.

QUENTAL, C. *et al*. Generic drugs in Brazil: impacts of public policies upon the national industry. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 619-628, 2008.

SCARAMUZZO, M. Genéricos terão aporte de R$ 1,5 bi. **Valor Econômico**, São Paulo, 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/clipping_09022011.pdf>.

STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos genéricos. **Revista Infecto Atual**, São Paulo, p. 8-13, 2002.

TOBAR, F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. **Revista Panam Salud Publica**, Buenos Aires, v. 23, n. 1, p. 59-67, 2008.

Ipea – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

EDITORIAL

Coordenação
Cláudio Passos de Oliveira

Supervisão
Everson da Silva Moura
Marco Aurélio Dias Pires

Revisão
Andressa Vieira Bueno
Clícia Silveira Rodrigues
Hebert Rocha de Jesus
Idalina Barbara de Castro
Laeticia Jensen Eble
Leonardo Moreira de Souza
Luciana Dias
Olavo Mesquita de Carvalho
Reginaldo da Silva Domingos
Celma Tavares de Oliveira (estagiária)
Patrícia Firmina de Oliveira Figueiredo (estagiária)

Editoração eletrônica
Aline Rodrigues Lima
Andrey Tomimatsu
Danilo Leite de Macedo Tavares
Jeovah Herculano Szervinsk Junior
Leonardo Hideki Higa
Daniella Silva Nogueira (estagiária)

Capa
Luís Cláudio Cardoso da Silva

Projeto Gráfico
Renato Rodrigues Bueno

Livraria do Ipea

SBS – Quadra 1 - Bloco J - Ed. BNDES, Térreo.
70076-900 – Brasília – DF
Fone: (61) 3315-5336
Correio eletrônico: livraria@ipea.gov.br

Composto em Adobe Garamond Pro 12/16 (texto)
Frutiger 67 Bold Condensed (títulos, gráficos e tabelas)
Impresso em Offset 90g/m²
Cartão Supremo 250g/m² (capa)
Brasília-DF

Logotipo/slogan de governo removido em observancia ao disposto no art. 40 da Lei n 9.504/1997

Missão do Ipea
Produzir, articular e disseminar conhecimento para aperfeiçoar as políticas públicas e contribuir para o planejamento do desenvolvimento brasileiro.

ISSN 1415-4765

ipea Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

SECRETARIA DE ASSUNTOS ESTRATÉGICOS DA PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA