



# **Amadurecimento da Anvisa e a importância do modelo regulatório: Exemplos de medicamentos novos e genéricos.**

Adriana Ivama Brummell, PhD

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF)

Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

2ª Diretoria (Dire2)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

# Agradecimentos e isenção de responsabilidade

- Os artigos científicos a serem apresentados foram fruto do estágio de pós-doutorado (*visiting fellow*) na London School of Economics and Political Science (LSE);
- Agradecimento à Dire 2 pelo convite e à Anvisa pela oportunidade de realização do pós-doutorado como parte do programa de pós-graduação;
- Por meio dos prof. Huseyin Naci e Elias Mossialos, expresso meus agradecimentos ao Departamento de Políticas de Saúde da LSE e aos meus co-autores;
- As opiniões, pontos de vista, possíveis erros e omissões aqui expressos são de minha inteira responsabilidade e dos meus co-autores, e não necessariamente expressam a posição institucional da Anvisa.
- Declaro que não tenho nenhum conflito de interesse.





# Crise de medicamentos falsificados



**Reestabelecer a confiança no sistema de saúde e garantir a qualidade, segurança e eficácia dos los medicamentos**



**Presidência da República**  
**Casa Civil**  
**Subchefia para Assuntos Jurídicos**

LEI Nº 9.787, DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999.

Regulamento

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.

**O PRESIDENTE DA REPÚBLICA** Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1º A Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 3º .....







“Nunca deixe que uma boa crise seja desperdiçada”



Frase atribuída a Winston Churchill (1874-1965)

[Never Let a Good Crisis Go to Waste: Themes & Sectors to Watch During and After COVID-19 \(axial.net\)](https://axial.net)

# “Aumentar os padrões regulatórios: Será a pá de cal?”

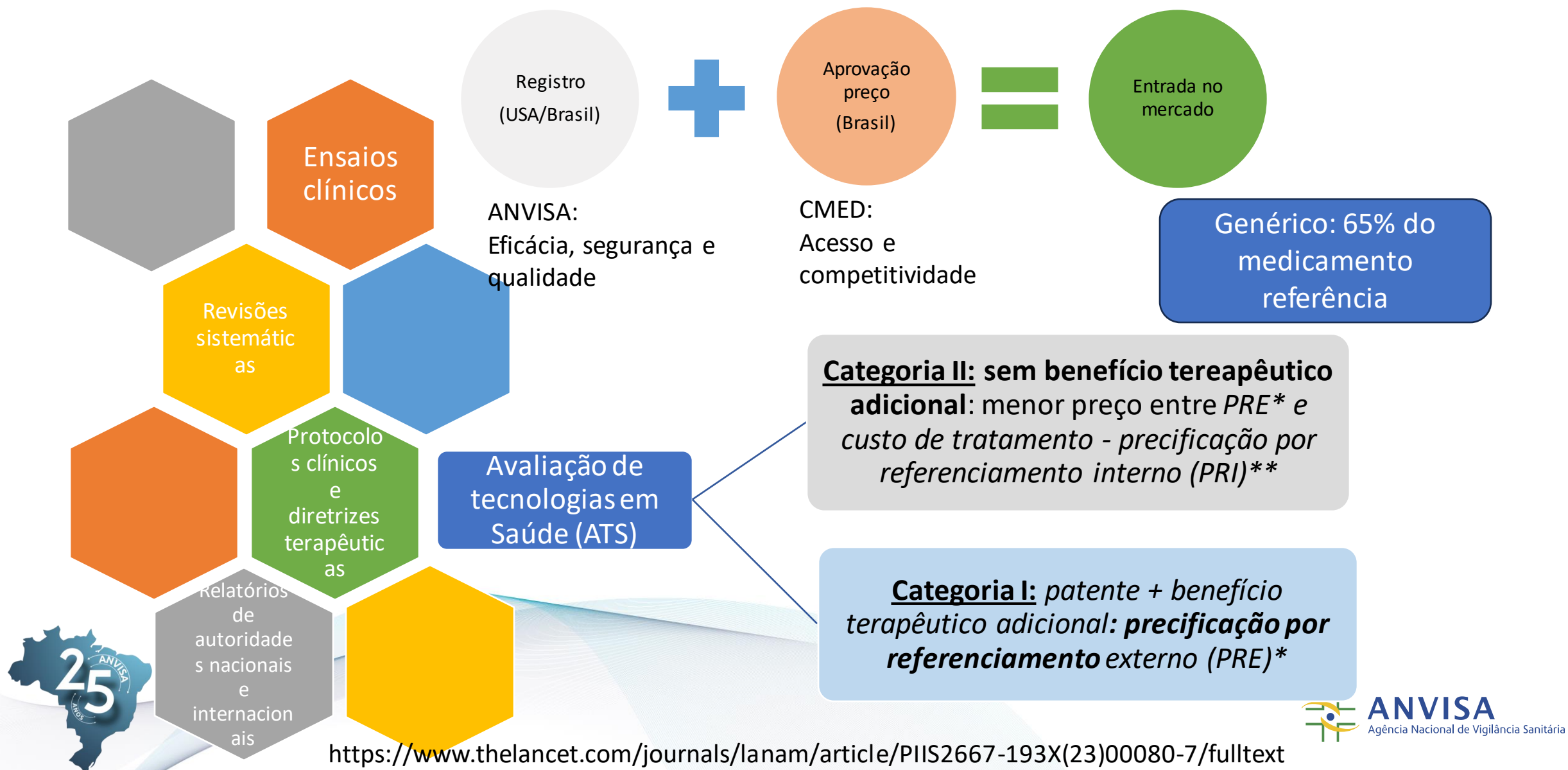


[This Photo](#) by Unknown Author is licensed under [CC BY-NC](#)

**Objetivo:** recuperar a confiança no sistema de saúde e nos medicamentos

## Regulação + vigilância sanitária

# Brasil: Registro e aprovação de preço máximo



## Marketing authorisation and pricing of FDA-approved cancer drugs in Brazil: a retrospective analysis

Adriana M. Ivama-Brummell,<sup>a,b,\*</sup> Fernanda L. Marcinuk,<sup>c</sup> Anita K. Wagner,<sup>d</sup> Claudia G. S. Osorio-de-Castro,<sup>e</sup> Sabine Vogler,<sup>f,g</sup> Elias Mossialos,<sup>h</sup> Carla L. Tavares-de-Andrade,<sup>i</sup> and Huseyin Naci<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Department of Health Policy, London School of Economics and Political Science, Cowdray House, Houghton Street, London, WC2A 2AE, United Kingdom

<sup>b</sup>Office of Assessment of Safety and Efficacy, General Office of Medicines, Brazilian Health Regulatory Agency, SIA, Trecho 05, Área Especial 57, Brasília-DF CEP 71.205-050, Brazil

<sup>c</sup>Executive Secretariat of the Drug Market Regulation Chamber, Brazilian Health Regulatory Agency, SIA, Trecho 05, Área Especial 57, Brasília-DF CEP 71.205-050, Brazil

<sup>d</sup>Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, 401 Park Drive, Suite 401 East, Boston, MA, 02215, USA

<sup>e</sup>Department of Medicines Policy and Pharmaceutical Services, Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rua Leopoldo Bulhões, 1480, sala 632, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, 21041-210, Brazil

<sup>f</sup>WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies, Pharmacoeconomics Department, Austrian National Public Health Institute, Stubenring 6, Vienna, 1010, Austria

<sup>g</sup>Department of Health Care Management, Technical University of Berlin, Berlin, 10623, Germany

<sup>h</sup>Department of Health Administration and Planning, Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rua Leopoldo Bulhões, 1480, sala 727A, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, 21041-210, Brazil

### Summary

**Background** Most cancer drugs enter the US market first. US Food and Drug Administration (FDA) approvals of new cancer drugs may influence regulatory decisions in other settings. The study examined whether characteristics of available evidence at FDA approval influenced time-to-marketing authorisation (MA) in Brazil, and price differences between the two countries.

**Methods** All new FDA-approved cancer drugs from 2010 to 2019 were matched to drugs with MA and prices approved in Brazil by December 2020. Characteristics of main studies, availability of randomised controlled trials (RCTs), overall survival (OS) benefit, added therapeutic benefit, and prices were compared.

**Findings** Fifty-six FDA-approved cancer drugs with matching indications received a MA at the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) after a median of 522 days following US approval (IQR: 351–932). Earlier authorisation in Brazil was associated with availability of RCT (median: 506 vs 760 days,  $p = 0.031$ ) and evidence of OS benefit (390 vs 543 days,  $p = 0.019$ ) at FDA approval. At Brazilian marketing authorisation, a greater proportion of cancer drugs had main RCTs (75% vs 60.7%) and OS benefit (42.9% vs 21.4%) than that in the US. Twenty-eight (50%) drugs did not demonstrate added therapeutic benefit over drugs for the same indication in Brazil. Median approved prices of new cancer drugs were 12.9% lower in Brazil compared to the US (adjusted by Purchasing Power Parity). However, for drugs with added therapeutic benefit median prices were 5.9% higher in Brazil compared to the US, while 17.9% lower for those without added benefit.

**Interpretation** High-quality clinical evidence accelerated the availability of cancer medicines in Brazil. The combination of marketing and pricing authorisation in Brazil may favour the approval of cancer drugs with better supporting evidence, and more meaningful clinical benefit albeit with variable degree of success in achieving lower prices compared to the US.

**Funding** None.

**Copyright** © 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\*Corresponding author. Department of Health Policy, London School of Economics and Political Science, Cowdray House, Houghton Street, London, WC2A 2AE, United Kingdom

E-mail addresses: [Adriana.ivama@anvisa.gov.br](mailto:Adriana.ivama@anvisa.gov.br) (A.M. Ivama-Brummell), [anita\\_wagner@hms.harvard.edu](mailto:anita_wagner@hms.harvard.edu) (A.K. Wagner), [claudia.osorio@ensp.fiocruz.br](mailto:claudia.osorio@ensp.fiocruz.br) (C.G.S. Osorio-de-Castro), [Sabine.Vogler@goe.at](mailto:Sabine.Vogler@goe.at) (S. Vogler), [e.a.mossialos@lsac.ac.uk](mailto:e.a.mossialos@lsac.ac.uk) (E. Mossialos), [carla-andrade@fiocruz.br](mailto:carla-andrade@fiocruz.br) (C.L. Tavares-de-Andrade), [h.naci@lse.ac.uk](mailto:h.naci@lse.ac.uk) (H. Naci).

www.thelancet.com Vol 22 June, 2023



The Lancet Regional Health - Americas  
2023;22: 100506  
Published Online 17 May 2023  
<https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100506>

# Exemplos de medicamentos novos Evidências que subsidiam a decisão regulatória

[https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00080-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00080-7/fulltext)





# Força da evidência e benefício clínico

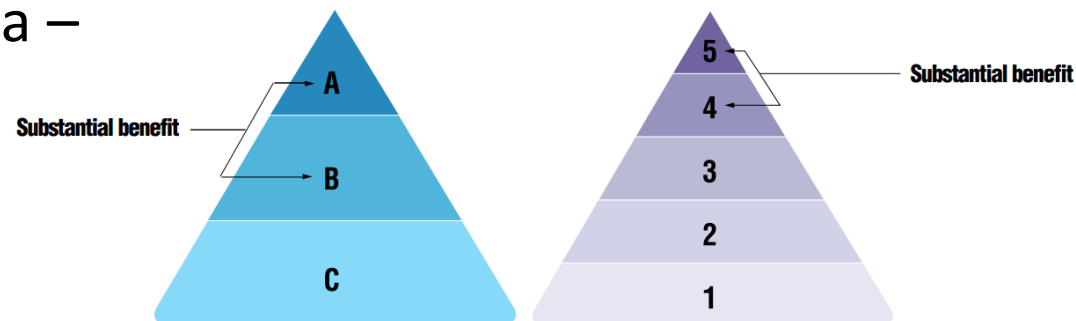
The highest grades of the **ESMO-MCBS** in the curative setting are A and B and in the non-curative setting 5 and 4, which indicate a substantial magnitude of clinical benefit.

Critério para a definição do grau de evidência –

Tipo de evidência:

- **Ensaio clínico randomizado = alto**
- Estudo observacional = baixa
- Qualquer outra evidência = muito baixa

(GRADE working group 2007)



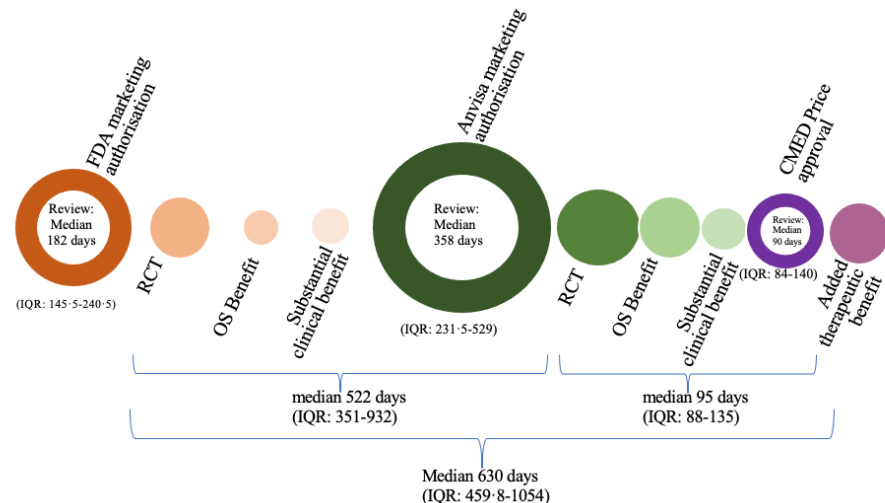
Características dos ensaios clínicos pivotais:

- Presença de Ensaio Clínico Randomizado (ECR)
- Presença de benefício de sobrevida global (SG)

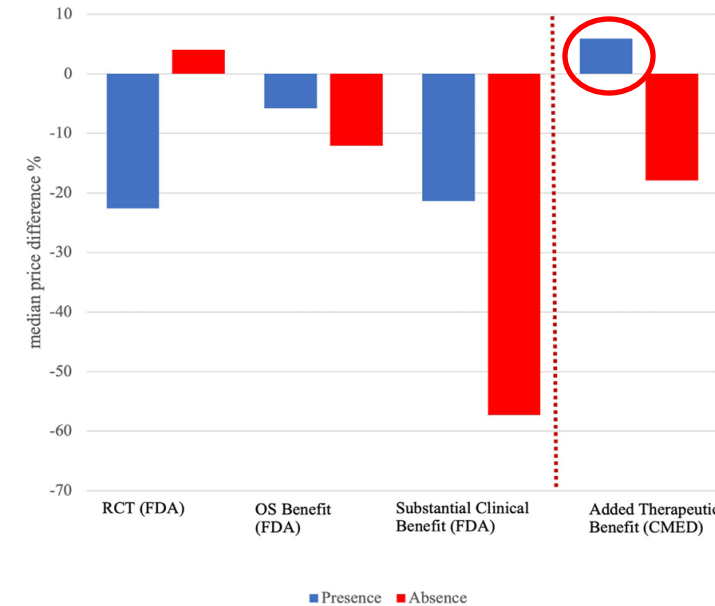
[https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00080-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00080-7/fulltext)

# Medicamentos para cancer aprovados nos Estados Unidos (2010-2019) e no Brasil.

Supplementary Figure 2. Timeline of marketing authorisation in the US and Brazil and price approval in Brazil



Anvisa: Brazilian Health Regulatory Agency; CMED: Drug Market Regulatory Chamber; FDA: Food and Drug Administration; IQR: interquartile; RCT: randomised controlled trial; OS Benefit: overall survival benefit; Substantial clinical benefit: European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)  $\geq 4$ .



Ajuste de por Paridade de Poder de Compra (PPC)

Fig. 3: Median price difference between cancer drugs approved in the US (2010–2019) and Brazil. Notes: RCT: randomised controlled trial; OS Benefit: overall survival benefit; and Substantial Benefit: substantial clinical benefit according to the European Society of Medical Oncology—Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)  $\geq 4$  at the time of marketing authorisation—parameters measured at Food and Drug Administration (FDA); Added Therapeutic Benefit at price approval—parameter measured at Drug Market Regulatory Chamber (CMED). Prices are PPP-adjusted.

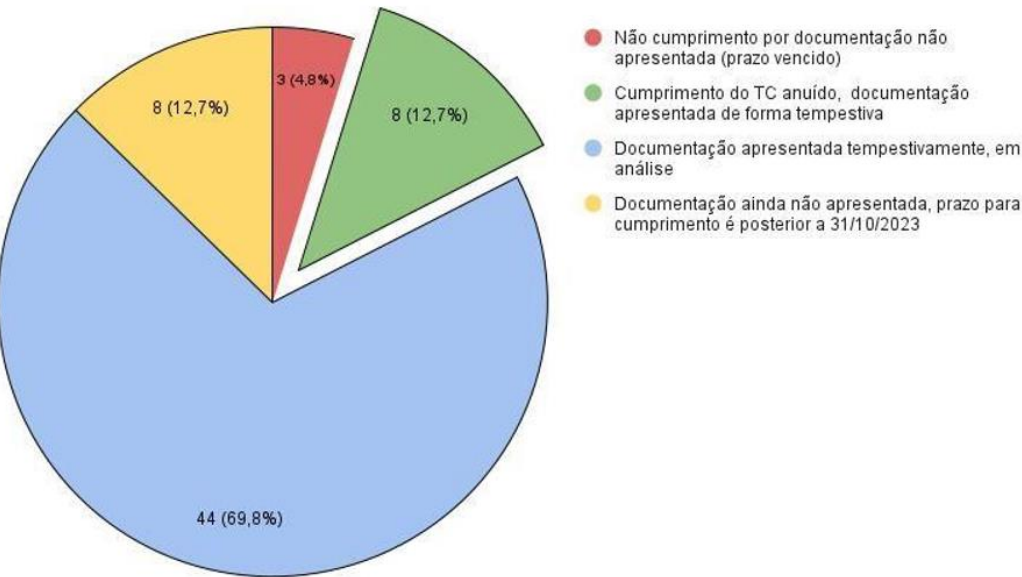
[https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00080-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00080-7/fulltext)

[https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00080-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00080-7/fulltext)



# Medicamentos novos aprovados por meio de termo de compromisso

Figura 5 - Análise do cumprimento dos termos de compromisso de segurança e eficácia de medicamentos novos sintéticos e semissintéticos



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 1- Comparação das características dos ensaios clínicos principais dos medicamentos registrados com Termo de Compromisso na Anvisa entre 2018-2022 e dos ensaios clínicos dos cumprimentos do termo de compromisso anuídos.

	Estudo principal do registro (N= 13) Nº (%)	Estudo do cumprimento dos TCs (N= 5) Nº (%)
<b>Características dos estudos</b>		
Mediana de participantes (amplitude interquartil - IQR)	146 (IQR= 86 - 546)	86 (IQR= 20 - 124)
Ensaio clínico randomizado (ECR)	6 (46,15)	0
Duplo cego	5 (38,46)	0
Comparador		
Placebo	5 (38,46)	0
"Add-on"	1 (7,69)	0
Sem comparador	7 (53,85)	5 (100)
Desfecho primário		
Taxa de resposta Objetiva (TRO)	3 (23,08)	0
Taxa de Resposta Global (TRG)	2(15,38)	1 (20)
Sobrevida livre progressão (SLP)	1 (7,69)	0
Farmacocinética (PK)	0	2 (40)
Outros	7 (53,85)	2 (40)

Fonte: Elaboração própria.

# Exemplos de Genéricos:

## Quais os ganhos com os medicamentos genéricos?







# 1999 - Lei dos “Genéricos” – “intercambialidade” – bioequivalência e biodisponibilidade – garantia de acesso a medicamentos com segurança, eficácia e qualidade



**Incremento dos padrões regulatórios:** capital humano, social, material e financeiro



Regulação de preços – **Máximo 65% do referência** com mecanismos de fiscalização (*enforcement*)



**Nome genérico (DCB) obrigatório** para prescrição e compras públicas SUS/**Substituição genérica**

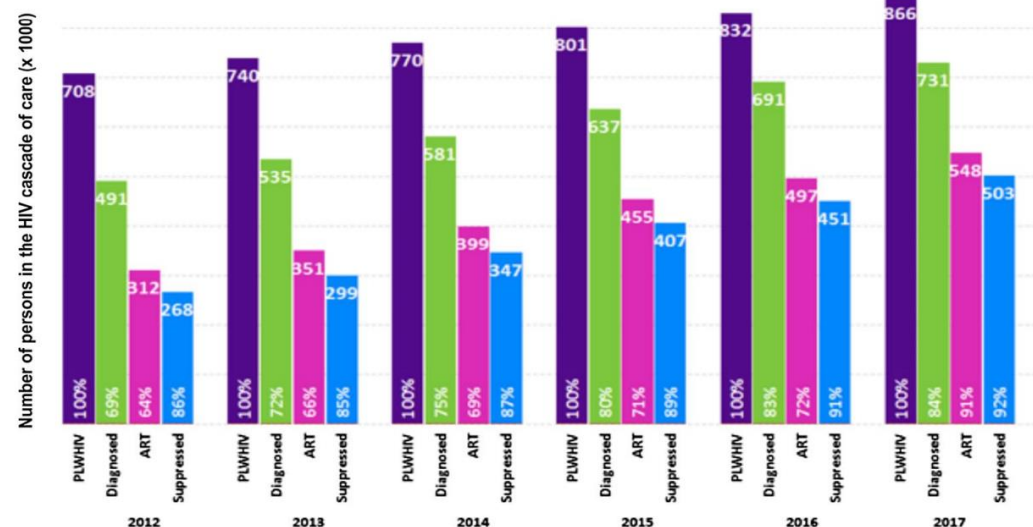


**Ampla estratégia de comunicação:** setor regulado; governo; profissionais; pacientes/usuários, academia, etc.

# Genéricos - Perspectiva do SUS

## Programa HIV/AIDS: papel estratégico dos genéricos – aceso e resultados de saúde

- Redução da mortalidade: 9,7/100.000 (anos 90) a 4,9/100.000 (2017);
- 91% das pessoas diagnosticadas em tratamento com ARV;
- 92% com supressão da viremia do HIV.



**Fig. 1** Brazil's continuum of care cascade, 2012–2017. People leaving with HIV (PLWHV) groups are represented by vertical bars of different colors: total persons in purple; persons diagnosed in green; persons on ART in pink; treated persons with suppressed HIV viremia in blue. Numbers at the top of each bar are in thousands. Percentages at the bottom of each bar are relative to the total number of the previous category



(Benzaken, Pereira, Tanuri et. al. 2019).

# Genéricos - Perspectiva do usuário

**Tratamento de 7 dias com ciprofloxacino 500 mg**

**Acesso (*affordability*): de 25 para menos de 1 dia de trabalho**

Ano	Medicamento referência	Referência <sup>1</sup>	Genérico <sup>1</sup>	Similar <sup>1</sup>
1999	R\$ 117	25	n/a	n/a
2020	R\$ 359,15	10	0,76	0,69

1 Dias de trabalho (Salário mínimo). [Metodologia HAI/WHO](#).

“acesso gratuito no SUS” (prescrição e compra pública pela Denominação Comum Brasileira (DCB) – obrigatórias /Desconto obrigatório - Coeficiente de Adequação de Preços - 20,9%).



[Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022 — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC \(www.gov.br\)](#)

[Capa - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](#)



# Perspectivas

“Saúde: gasto como investimento!”

SUS – vetor para o desenvolvimento sustentável

- **Incremento do acesso:** proteção financeira fortalecimento do sinergismo entre a regulação e as demais etapas do ciclo de vida do medicamento e dos serviços farmacêuticos, atualização da regulação de preços, oferta e a competição, etc.  
**Garantia de qualidade, segurança e eficácia:** modernização da produção farmacêutica e adaptação à atualização constante dos padrões regulatórios para lidar com as incertezas – **necessidade urgente de fortalecimento do capital humano da Anvisa/SNVS**
- **Resiliência:** Preparo Expansão do setor farmacêutico com convergência de políticas – “Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS)” para atender a demandas do SUS, com redução da dependência externa (preparação – resposta a futuras pandemias, emergências sanitárias).



# Desafios para o futuro



**“Evidence by design”:** elementos de avaliação de tecnologia ao longo do ciclo de vida do medicamento



**Alicerces e pilares –** Atualização com **sinergismo/integração de outras políticas e intervenções**



**Capital humano** apropriado e valorizado



**Vontade política** para o (re)alinhamento



**Ciência regulatória:** Prática baseada em evidência/ risco sanitário



**Crises como oportunidades:** repensar as práticas, fortalecer a integração e preparação e “resiliência”.



[This Photo](#) by Unknown Author is licensed under [CC BY-SA](#)

# Muito obrigada pela atenção!

...“there is little value in new drugs that patients cannot afford—and there is no value in drugs that do not exist. There is also relatively little value if the price set for a medicine far exceeds the benefits it would confer” (WHO, 2021).

