

Relatório de Análise de Impacto Regulatório

Revisão da RDC nº 57/2009 e Programa de inspeções em boas práticas de fabricação em estabelecimentos fabricantes de Insumos Farmacêuticos Ativos internacionais por meio de avaliação de risco

Brasília – Julho de 2019

Revisão 2

Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos – COIFA/GRMED/GGMED
Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos – GIMED/GGFIS



Sumário

1. Relatório	3
2. Análise	3
2.1 Contextualização do problema	3
2.2 Identificação e análise do problema regulatório	15
2.3 Objetivo da atuação regulatória	15
2.4 Identificação dos agentes afetados pelo problema regulatório;	16
2.5 Construção das opções regulatórias	21
2.6 Identificação e comparação dos impactos das opções regulatórias	33
2.6.1 Impacto administrativo:	35
2.6.2 Impacto econômico:	38
3. Conclusão	41
Referências	43
Relatório de Mapeamento de Impactos – REMAI	47
APÊNDICE	59

1. Relatório

Em 23/08/2016, foi aprovada, na ROP 021/2016, a *Proposta de Iniciativa que trata da revisão da RDC 57/2009 sobre registro de insumos farmacêuticos ativos (IFAs)*.

No dia 04/12/2018, a Diretoria Colegiada da Anvisa se reuniu na ROP 27/2018 que, dentre outros temas, apreciou a *Proposta de iniciativa regulatória para Programa de inspeções em boas práticas de fabricação em estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos internacionais por meio de avaliação de risco*, tema da Agenda Regulatória 2017-2020 – Item 6.2, em que o Diretor Relator do tema determinou, por meio do Voto nº 83/2018/SEI/Direg/Anvisa, que “*tendo em vista que a proposta de revisão da norma de registro de IFAs encontra-se em fase de análise de impacto regulatório, entendendo que tal análise deve englobar as duas propostas, a de registro e a de inspeção de IFAs*”.

Em atenção ao estabelecido, as áreas de registro e inspeção realizaram a análise de impacto regulatório (AIR) conjuntamente e apresentam este Relatório de forma a aprofundar a discussão.

2. Análise

2.1 Contextualização do problema

Insumo Farmacêutico Ativo

Segundo a RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, o insumo farmacêutico ativo (IFA) é o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento, denominado também como fármaco ou, simplesmente, como princípio ativo. Ela pode exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano (Anvisa, 2014). Na lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, ele é conceituado como “*droga*”: *substância ou matéria-prima que tenha a finalidade medicamentosa ou sanitária*. Nesta Nota Técnica, IFA será tratado como fármaco, princípio ativo ou molécula ativa.

O IFA pode ser obtido por meio de processos de extração, de síntese química ou biotecnológica ou da combinação deles. No processo de extração, solventes ou outros materiais são utilizados para a extração de substâncias específicas de plantas ou outras fontes biológicas. No processo de síntese química, a molécula específica é formada por meio do emprego de reações químicas que possibilitem a sua formação. Já na síntese biotecnológica, ocorre o emprego de microrganismos em processos fermentativos para a obtenção de substâncias de interesse. Há, ainda, IFAs obtidos por semissíntese, obtidos por uma combinação de processos sintéticos com processos de extração ou biotecnológicos.

A indústria farmoquímica é a responsável pela produção de princípios ativos obtidos por processos de síntese química. Do ponto de vista de sua base técnica, a indústria farmoquímica pertence à indústria química, consistindo, mais precisamente, em uma subdivisão da indústria de química fina. A indústria farmoquímica estabelece relações industriais *downstream* com os fornecedores de intermediários de síntese (química industrial, petroquímica, produtos naturais) e *upstream* com as empresas farmacêuticas, que são seus clientes (BNDES, 2015).

A cadeia farmacêutica de fabricação de medicamentos, basicamente, acontece em duas etapas. Na primeira, matérias-primas brutas são convertidas em IFA e, na segunda, as indústrias farmacêuticas fabricam os medicamentos na forma que são comercializados. **Como principal matéria-prima para a produção de medicamentos pelas empresas farmacêuticas, a eficácia e a segurança no uso de medicamentos estão diretamente relacionadas à qualidade do IFA utilizado em sua fabricação.** O acesso a IFA de qualidade deve ser uma política pública prioritária, tendo em vista que a baixa qualidade do IFA pode comprometer a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento (BNDES, 2015).

O IFA também pode ser visto como principal componente do custo do medicamento. Em média, participa entre 40 e 50% do custo de um medicamento genérico sólido oral (Bumpas e Betsch, 2002). No entanto, em estudo mais recente, chegou-se ao valor de 5 a 10%, para produtos novos e próximo a 2% para moléculas antiga e com muitos fabricantes no mercado (Abiquifi, 2019). O assunto não é consenso, nem deveria ser, já que existe uma grande variabilidade de produtos, processos e insumos.

Contexto Nacional

No Brasil, o controle sanitário de IFA tem sua previsão legal na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos. Nessa norma, ele é denominado como “droga”.

Historicamente, a partir da criação da Anvisa (Lei nº 9.782/1999), a análise de requisitos técnicos do IFA ocorreu durante a análise do processo de registro do medicamento. A primeira das normas editadas pela Agência foi a Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999, que aprovou o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Em seu texto já havia a previsão de requisitos técnicos relacionados ao IFA:

a.1) Descrição completa da fórmula, designando os componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), respeitando-se esta ordem de prioridade.

(...)

b) Fármaco

b.1) Fármacos descritos em compêndios oficiais: informar as empresas fabricantes e a rota de síntese; descrever as especificações, os métodos analíticos utilizados e a identificação e quantificação e limites de seus principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese da matéria-prima, além da relação dos solventes utilizados no processo.

b.2) Fármacos não descritos em compêndios oficiais: informar as empresas fabricantes e a rota de síntese; descrever as especificações, os métodos analíticos devidamente validados e a identificação e quantificação e limites de seus principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese da matéria-prima, além da relação dos solventes utilizados no processo.

b.3) Será aceita a indicação de, no máximo, três empresas fabricantes do fármaco desde que os parâmetros anteriormente citados sejam informados no processo de registro. Nestes casos, os fármacos dos três fabricantes deverão cumprir integralmente com as especificações adotadas para o fármaco com o qual o medicamento foi desenvolvido e testado in vivo. Não será exigido novo estudo de bioequivalência quando demonstrada a correlação in vitro-in vivo, quando couber. Os resultados dos estudos in vitro empregando parâmetros de dissolução serão aceitos desde que fundamentados cientificamente.

Com o passar do tempo a norma foi atualizada e novas normas foram sendo publicadas para medicamentos genéricos, similares e novos (Figura 2), expandindo-se a discussão sobre IFA a outras categorias de medicamentos. Posteriormente, houve a regulamentação de forma mais específica do pós-registro de medicamentos em que se verifica a regulamentação de mudanças relacionadas ao fabricante e rota de síntese do fármaco, estendendo a necessidade do acompanhamento dos requisitos técnicos da qualidade do IFA durante todo o ciclo de vida do medicamento.

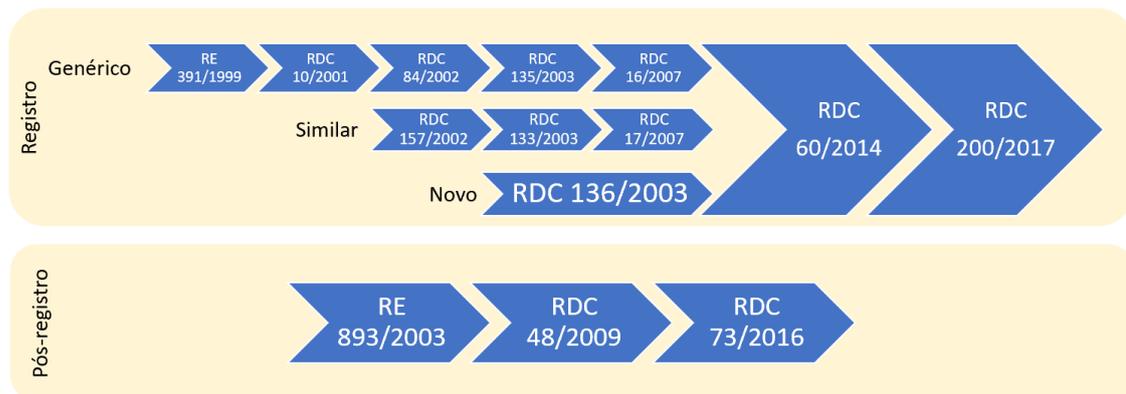


Figura 1: evolutiva da regulamentação de registro e pós-registro de medicamento no Brasil a partir da criação da Anvisa.

Os requisitos técnicos do IFA sempre foram objeto de regulação, ainda que de forma superficial, em normas editadas pela Anvisa relacionadas ao registro de medicamento. Analisando a evolução das normas de registro e pós-registro de

medicamentos, verifica-se que a análise do IFA foi ganhando importância e sendo aprofundada e, a cada nova norma, novos requisitos foram sendo contemplados.

Em 2005, foi criado o *Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos*, por meio da publicação pela Anvisa da RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005. Dentre os fatores considerados para a sua criação e para definição das diretrizes que estabeleceriam suas bases, estava o fato de que o mercado brasileiro era um grande produtor de medicamentos, existindo a necessidade de um maior controle sanitário dos insumos utilizados em todo território nacional. Quase que simultaneamente, foi publicada a RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005, que criou o *Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos*.

Dessa maneira, desde 2005 a indústria farmacêutica brasileira já estava sujeita à norma de Boas Práticas de Fabricação (BPF), que estabelecia parâmetros para a rastreabilidade de processos e qualidade das instalações, além de regras para o uso da água e a gestão de resíduos, por exemplo. Ainda nesse contexto, em 2006, foi formalizada a criação de uma área específica para desenvolver atividades relacionadas ao tema, a Coordenação de Inspeção de Insumos¹ (ANVISA, 2012).

O cadastro de insumos farmacêuticos ativos foi estabelecido pela RDC nº 30, de 15 de maio de 2008, o qual foi obrigatório a partir de 13/07/2009. O seu objetivo é identificar os insumos farmacêuticos ativos utilizados no Brasil, suas especificações, fabricantes, importadores, fracionadores e distribuidores. Trata-se de um banco de informações sobre os insumos farmacêuticos ativos produzidos ou comercializados no Brasil, que é constantemente atualizado.

Na mesma direção, as inspeções em farmoquímicas internacionais tiveram como marco regulatório a publicação da RDC nº 29, de 10 de agosto de 2010, que dispõe sobre certificação de BPF para fabricantes internacionais de IFA que pretendam exportar seus insumos, ou os medicamentos que os contenham, para o Brasil. A relevância desse processo se dá pela necessidade de avaliação das plantas estrangeiras mediante a verificação do cumprimento de BPF, seguindo os mesmos requisitos adotados para avaliação das empresas localizadas em território nacional. Verificou-se que o país era responsável apenas pela fabricação de aproximadamente 2% dos IFAs utilizados na fabricação de medicamentos, demonstrando extrema dependência da importação de IFA, sendo que 78% das instalações produtivas no exterior que exportam para o Brasil localizam-se na China e na Índia (ANVISA, 2012).

¹ Atualmente denominada COINS.

Outro marco na regulação de IFA foi a publicação da RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, pela Anvisa, que dispõe sobre o registro de IFA no Brasil. Sua publicação ocorreu em paralelo com a da IN nº 15, de 17 de novembro de 2009, que dispõe sobre os prazos e cronograma da primeira etapa da implantação do registro de IFA. Essa primeira etapa estabeleceu os IFAs prioritários de registro pela Anvisa (Figura 2). A partir da publicação de uma norma específica para o registro de IFA, com requisitos técnicos mais próximos daqueles trabalhados em mercados altamente regulados, elevou a sua análise a um novo patamar.

Desde então, a partir de 01 de fevereiro de 2010, as empresas estabelecidas no país que exercessem as atividades de fabricar ou importar os IFAs da lista (bem como medicamentos ou intermediários que os continham) deveriam peticionar a solicitação de inspeção sanitária pela Anvisa e, a partir de 01 de julho de 2010, peticionar a respectiva solicitação de registro na Anvisa, ficando a data de 30 de dezembro de 2010 como limite para o peticionamento do registro.

Ainda durante esse período de evolução na regulamentação de IFA no Brasil, houve a publicação de normativa específica para os estudos de estabilidade de IFA, a RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012, atualmente em processo de revisão para maior alinhamento ao Guia Q1A de estabilidade do ICH.

Posteriormente, foi publicada a Instrução Normativa (IN) nº 3, de 28 de junho de 2013, com prazos e cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de IFA. A lista inicial de IFAs foi acrescida dos seus sais, ésteres, éteres e hidratos, bem como de novas moléculas e seus respectivos sais, ésteres, éteres e hidratos totalizando 30 IFAs mais seus sais, ésteres, éteres e hidratos (Figura 2). Para a segunda etapa, foi estabelecido o prazo de 01 de janeiro de 2014 para o peticionamento do registro, sendo que a partir de 01 de janeiro de 2015 só poderia importar ou comercializar os IFAs da nova IN quem tivesse peticionado o seu registro e que não o tiver indeferido pela Anvisa.

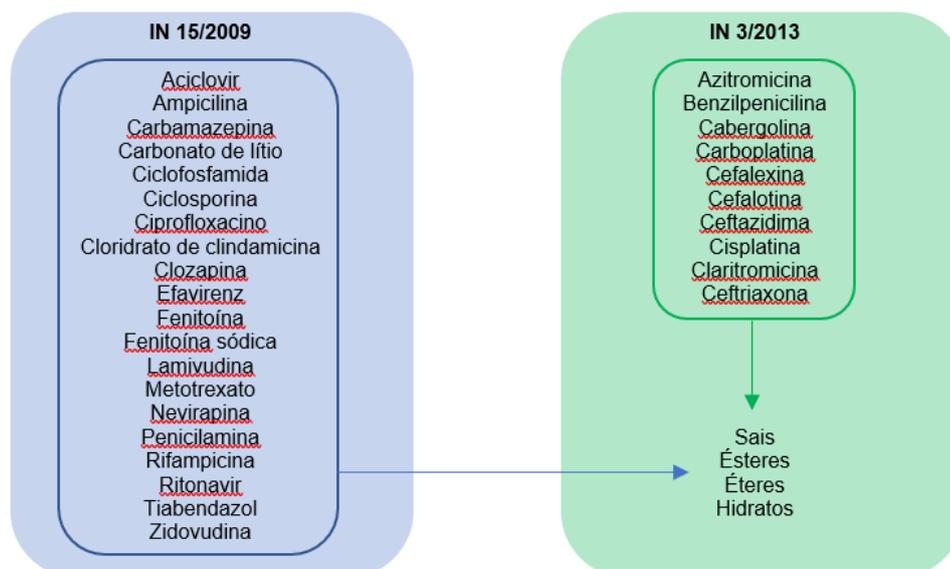


Figura 2: IFAs contemplados na IN 15/2009 e na IN 3/2013 objeto de registro pela Anvisa.

Em meados de julho de 2014, foi criada uma unidade organizacional especializada na avaliação de requisitos técnicos do IFA para fins de registro dentro da estrutura da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), a Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA). Essa Coordenação analisa a documentação do IFA, também conhecido como DMF (*drug master file*) ou DIFA (dossiê de insumo farmacêutico ativo) para verificar principalmente se a empresa fabricante do IFA controla a fabricação, de forma a produzir um insumo com qualidade dentro da especificação proposta. A base para essa análise é a RDC 57/2009, em conjunto com as inspeções de BPF.

Assim, com uma pequena lista de insumos (Figura 2) a iniciativa de regulação foi capaz de detectar situações de possíveis riscos e de ampliar o diálogo com as empresas farmacêuticas, trazendo a responsabilidade pela qualificação de fornecedores de IFA a um novo patamar.

Em 2016, foi publicada a IN nº 14, de 09 de dezembro, que dispôs sobre a regularidade de uso dos IFAs da IN 3/2013. A partir de então, eles só puderam ser produzidos, importados, usados na produção de medicamentos e comercializados, desde que houvesse o deferimento do registro ou a sua protocolização, conforme a RDC 57/2009.

Como indicativo do atendimento por parte das empresas às novas normas da Anvisa, constatou-se que o número de empresas novas peticionadas por ano, em solicitações de certificado de boas práticas de fabricação (CBPF), desde a publicação das INs, teve o seu pico no ano seguinte às suas publicações. Em 2016, praticamente todos os fabricantes já haviam sido inspecionados, fechando o ciclo de certificação previsto para os IFAs das INs.

Pode ser verificado ainda, **com o término deste ciclo de inspeções, que mais de 50% das empresas fabricantes de IFA deixaram de exportar para o Brasil, devido à suspensão da importação das empresas consideradas insatisfatórias e devido ao indeferimento do pedido de registro**, corroborando para o aumento significativo da qualidade dos medicamentos consumidos no país. Desta forma, percebe-se que o aumento dos requisitos regulatórios está diretamente ligado ao aumento da qualidade do produto.

Hoje, as normativas vigentes relacionadas a IFA são:

NORMA	DATA DE PUBLICAÇÃO	OBJETO
RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009	18 de novembro de 2009	registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA)
INSTRUÇÃO NORMATIVA nº 15, de 17 de novembro de 2009	18 de novembro de 2009	prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA)
RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012	10 de agosto de 2012	estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos
INSTRUÇÃO NORMATIVA nº 3, de 28 de junho de 2013	1º de junho de 2013	os prazos e o cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA)
RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014	9 de dezembro de 2014	Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos
RDC nº 73, de 7 de abril de 2016	8 de abril de 2016	mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos
RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017	28 de dezembro de 2017	concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares

Tabela 1: normas atualmente vigentes relacionadas à IFA.

Contexto Internacional

Formato

O modelo CTD (*Common Technical Document*), estabelecido em novembro de 2000, é amplamente adotado por autoridades de referência como padrão de submissão de informações do IFA.

O formato divide-se em cinco módulos: administrativo (1), sumários (2), qualidade (3), relatórios pré-clínicos (4) e relatórios clínicos (5). As informações do IFA encontram-se, primariamente, na Seção 3.2.S do Módulo 3 (Qualidade).

Adicionalmente, apresenta-se um sumário das informações na Seção S.2.3 do Módulo 2 (Sumário do CTD).

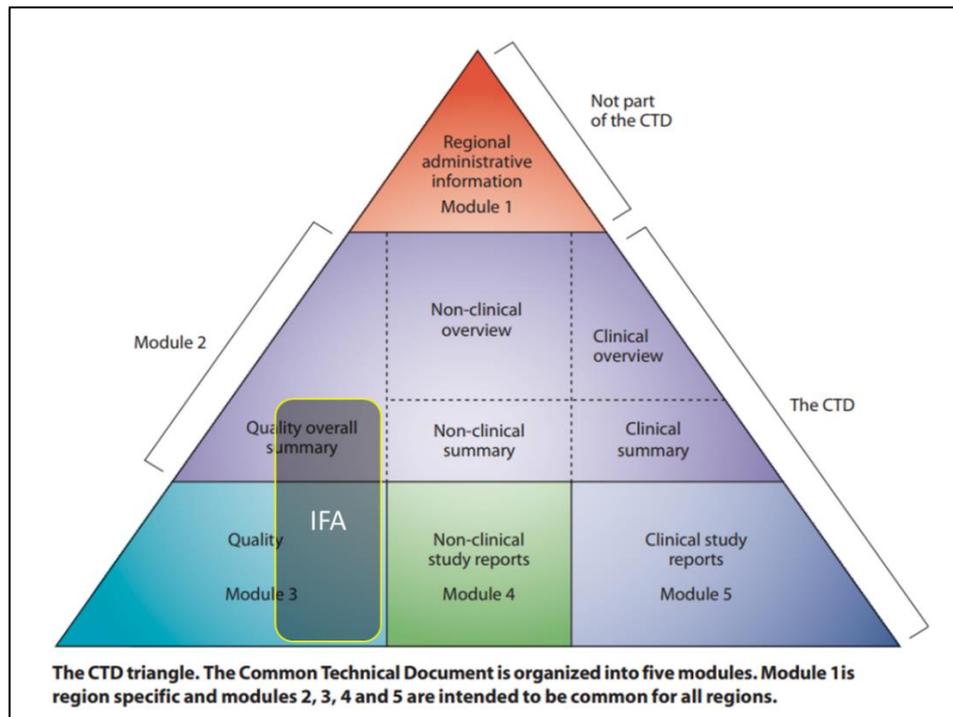


Figura 3: informações do IFA no modelo CTD.

Requisitos técnicos

Os seguintes guias ICH são utilizados como referência primária para os requisitos técnicos de IFA por autoridades de referência:

- ICH Q3A: estabelece critérios para controle de impurezas em IFAs.
- ICH Q3C: estabelece os critérios para controle de solventes residuais.
- ICH Q6A: estabelece critérios para controle de qualidade de IFAs (especificação, métodos e critérios de aceitação).
- ICH M4Q (CTD): contém alguns requisitos técnicos, apesar de, primariamente, estabelecer o formato padrão de submissão;
- ICH Q7: trata das boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos e foi, em grande parte, internalizado pela RDC nº 69/2014.
- ICH Q11: trata de desenvolvimento e fabricação de insumos farmacêuticos ativos e estabelece os critérios para definição do material de partida, conceito fundamental na regulação de IFAs.
- ICH M7: estabelece critérios para controle de impurezas mutagênicas. Pelo fato de conter conceitos de qualidade e de segurança, classifica-se como multidisciplinar (designado pela letra “M”), ao contrário dos demais, que são guias essencialmente de qualidade.
- ICH Q3D: estabelece os critérios para controle de impurezas elementares. Apesar de o escopo principal ser o detentor do registro do medicamento, autoridades de referência (EDQM e OMS) estenderam o escopo a fabricantes de IFAs por meio de guias complementares.

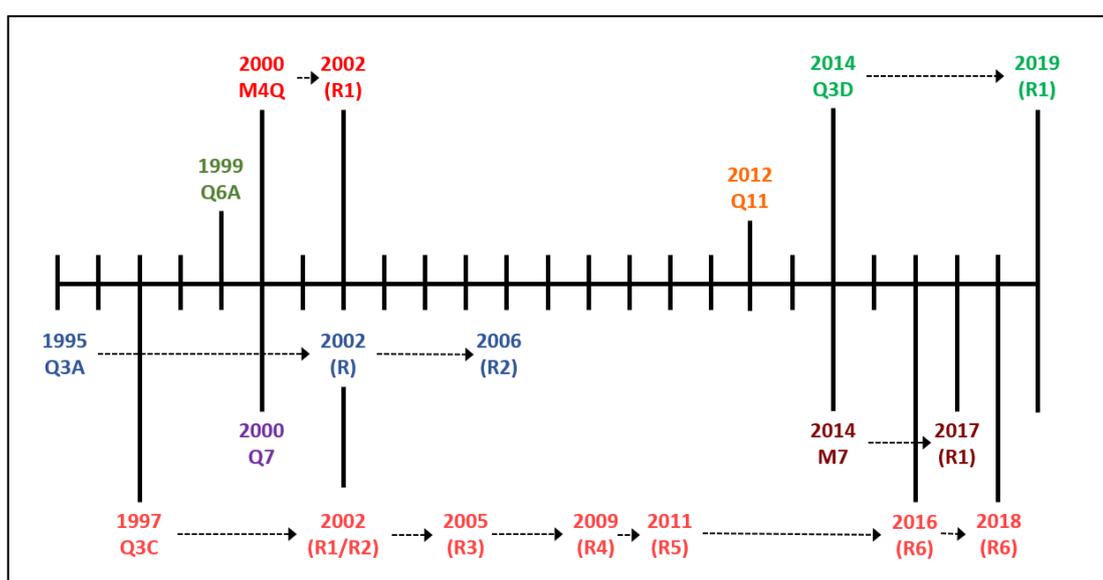


Figura 4: publicação e revisão dos guias ICH relacionados à IFA (o sufixo R# designa uma revisão).

Procedimento de submissão

a. Dossiê único

O procedimento de dossiê único é primariamente utilizado para *medicamentos novos*, quando um único dossiê contém todas as informações de IFA e do medicamento, relacionadas à segurança, eficácia e qualidade. Nesses casos, o solicitante/detentor do registro do medicamento também detém o conhecimento sobre o processo de fabricação do IFA.

b. *Master File*

Em decorrência da expansão do mercado de medicamentos genéricos e, conseqüentemente, de IFAs, o procedimento *Master File* tornou-se necessário e amplamente utilizado. Sua finalidade é:

- Proteger a propriedade intelectual do fabricante do IFA;
- Permitir que o solicitante/detentor do registro do medicamento tenha acesso a informações essenciais sobre a fabricação e controle de IFA, a fim de que possa se responsabilizar sobre sua qualidade e aquela do medicamento;
- Permitir que autoridades regulatórias tenham acesso a todas as informações referentes à fabricação e controle do IFA.

O procedimento *Master File* mantém o formato CTD, com a diferença que a Seção 3.2.S é dividida em parte aberta e parte restrita. A parte aberta é fornecida pelo fabricante do IFA ao solicitante/detentor do registro do medicamento, que a submete de forma integrada ao dossiê do medicamento à autoridade regulatória. Por sua vez, o fabricante do IFA submete as partes aberta e restrita diretamente à autoridade regulatória. Os questionamentos são realizados ao fabricante do IFA e a autoridade regulatória dá ciência ao solicitante/detentor do registro do medicamento dos itens referentes à parte aberta.

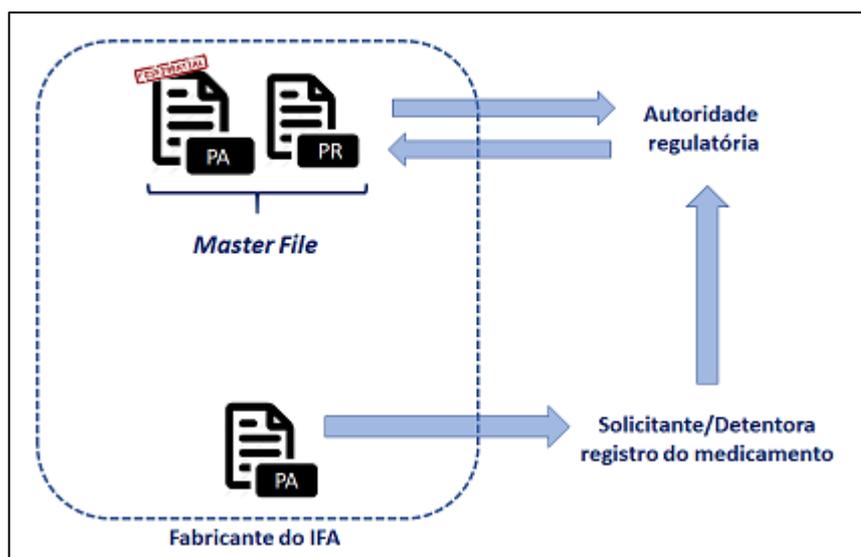


Figura 5: procedimento *Master File*

O procedimento tem diferentes designações por autoridades regulatórias:

- *Active Substance Master File (ASMF)* – EMA e autoridades regulatórias europeias;
- *Drug Master File (DMF)* – FDA;
- *Active Pharmaceutical Ingredient Master File (APIMF)* – OMS;
- *Master File (MF)* – Health Canada.

c. Certificação

O modelo de certificação é aquele em que o fabricante do IFA – nesse contexto, também designado como solicitante/detentor do certificado – submete um dossiê contendo todas informações de qualidade do insumo farmacêutico ativo, de forma não associada a petições de registro de medicamentos. Assim como o modelo *Master File*, esse procedimento também permite a proteção da propriedade intelectual do fabricante do IFA.

Após a análise, o detentor recebe um certificado, que pode ser utilizado por solicitante/detentores de registro de medicamento para suportar pedidos de registro de medicamento. De forma similar ao procedimento *Master File*, algumas informações da parte aberta (mas não necessariamente a parte aberta na íntegra) são incluídas no dossiê do medicamento. Porém, como a análise do IFA se dá de forma prévia (diferentemente do procedimento *Master File*), analisam-se, durante da análise do medicamento, somente os atributos de qualidade do IFA que possam ter impacto no desempenho do medicamento.

A instituição pioneira e referência para o modelo de certificação é o *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM). A entidade não constitui uma agência reguladora, uma vez que não concede registro nem desempenha atividades de vigilância sanitária. Porém, os certificados que emite (denominados *Certificate of Suitability* ou CEP) são amplamente utilizados na Europa e em outros mercados para suportar petições de registro de medicamento. Da mesma forma, certificados suspensos ou cancelados são utilizados como referência para ações de vigilância sanitária. O processo de obtenção de um CEP consiste na verificação de que a qualidade do IFA pode ser adequadamente monitorada pelo conjunto de testes de monografia da Farmacopeia Europeia (editada pelo EDQM) e, se necessário, por testes adicionais.

No âmbito da OMS, o modelo de certificação denomina-se pré-qualificação de IFAs e o certificado, *Confirmation of Prequalification* ou CPQ. O procedimento de análise é similar ao do CEP, com a diferença de que não se restringe a IFAs com monografias disponíveis na Farmacopeia Internacional (editada pela OMS) ou outras farmacopeias reconhecidas pela entidade (ex. Farmacopeia Europeia ou USP). Porém, somente IFAs utilizados na formulação de medicamentos candidatos à pré-qualificação, descritos nas *expression of interest* (EOI) publicadas pela OMS, podem ter sua certificação solicitada. De forma análoga a um CEP, um CPQ pode ser utilizado por diversas empresas interessadas em obter a pré-qualificação de um medicamento (processo não equivalente, mas similar a um pedido de registro), sem que as informações do IFA de parte aberta e parte restrita sejam reanalisadas a cada submissão. A relação de medicamentos pré-qualificados é utilizada como referência pelas agências da ONU para aquisição de medicamentos em processos licitatórios. Vale ressaltar que o CEP é reconhecido pela OMS, de forma que um pedido de pré-qualificação de um medicamento pode ser suportado por um CEP, não necessariamente por um CPQ.

A partir de janeiro de 2017, a EMA (*European Medicines Agency*) instituiu um procedimento de cooperação (de 2013 a 2017, em fase piloto) entre autoridades regulatórias europeias para análise compartilhada (*worksharing*) de ASMFs. O intuito é evitar duplicidade de análises, decisões divergentes entre autoridades e atualizações constantes de ASMFs, diminuindo, dessa forma, a carga de trabalho para os *stakeholders* – fabricante de IFAs, solicitante/detentores de registro de medicamentos e autoridades regulatórias. Atualmente, o procedimento é restrito para ASMFs que ainda não foram submetidos na Europa e associados a dossiês de medicamentos submetidos pelos procedimentos centralizado e descentralizado. O modelo tem elementos do procedimento ASMF, já que não se altera a forma de submissão dos documentos, e do modelo de certificação, uma vez que se evita a reanálise.

2.2 Identificação e análise do problema regulatório

Problema principal

A experiência adquirida pela COIFA com o registro de IFA no Brasil que, somada a troca de conhecimento com outras autoridades regulatórias, proporcionou o seu amadurecimento técnico e processual. A área, em reunião com outras áreas da Agência que possuem relação direta com o tema (GRMED, GEPRE e COINS/GIMED), discutiu o cenário de IFA no Brasil e o modelo de regulação adotado atualmente, momento em que se chegaram a percepção de que **o controle sanitário atual sobre IFA era deficiente e poderia expor a saúde da população a riscos relacionados à baixa qualidade do medicamento, podendo comprometer ainda a sua segurança e a sua eficácia.**

Consequências do problema principal

Como principal matéria-prima para a produção de medicamentos pelas empresas farmacêuticas, a eficácia e a segurança no uso de medicamentos estão diretamente relacionadas à qualidade do IFA utilizado em sua fabricação. Quanto menor o nível técnico da regulação de um mercado, mais propício será a entrada de IFA de baixa qualidade, de forma que podemos fazer uma correlação entre a regulação local de IFA com a qualidade dos medicamentos.

O IFA contaminado ou com baixo padrão de qualidade pode causar dano a saúde ou até mesmo risco de morte, sem mencionar as consequências financeiras como perdas de produtividade (recolhimento) e custos adicionais com saúde pública (tratamento dos danos), bem como outros custos econômicos.

Como exemplo, podemos citar o recolhimento voluntário da heparina em 2008 nos Estados Unidos, devido ao aumento de notificações de reações adversas, e que causou 81 mortes. Mais tarde, após investigações abrangentes, foi identificado um contaminante desconhecido no produto. Desde então, a qualidade do IFA vem se tornando uma preocupação mundial. Em 2010, uma empresa farmacêutica americana concordou em pagar US\$ 750 milhões em um acordo de confissão civil, pois, dentre outras coisas, alguns dos seus medicamentos continham IFA em quantidade errada e, possivelmente, estavam expostos a contaminação por microorganismos.

2.3 Objetivo da atuação regulatória

Objetivo geral da atuação regulatória

O objetivo geral da atuação regulatória é diminuir a exposição da população a riscos inerentes a IFAs de baixa qualidade, por meio da elevação do nível da regulação de IFA no Brasil aumentando a qualidade e segurança dos medicamentos.

Objetivos específicos da atuação regulatória;

O objetivo específico é elevar o nível da regulação de IFA no Brasil aumentando a qualidade e segurança dos medicamentos, por meio da revisão da RDC 57/2009 e implementação do programa de inspeções em boas práticas de fabricação em estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos internacionais. Espera-se que o aumento da capacidade regulatória favoreça diferentes interessados, desde a população em geral, que poderá consumir medicamentos com melhor qualidade, aos fabricantes de IFA, por se tornarem mais competitivos internacionalmente.

Busca-se:

- harmonizar o controle sanitário de IFA no plano nacional;
- harmonizar o controle sanitário de IFA no plano internacional;
- melhorar os fluxos do controle sanitário de IFA dentro da Agência.

2.4 Identificação dos agentes afetados pelo problema regulatório;

A fabricação do medicamento quase sempre começa fora do país, onde a maioria dos insumos são fabricados. Até que estejam disponíveis para a comercialização, os produtos passam por diversas etapas. O insumo pode passar por diferentes fabricantes até ser importado, fracionado, distribuído e, só então, compor um medicamento.

O mercado de IFA é composto em uma ponta pelo setor regulado e em outra pelo consumidor final. De forma a garantir equidade entre todas as partes, está a Anvisa, o ente regulador.

Setor Regulado:

O Setor Regulado abarca toda a cadeia produtiva de medicamentos, desde o fabricante do IFA (farmoquímicas) até o fabricante do medicamento ou farmácia de manipulação, passando pelo importador, distribuidor e fracionador de IFA.

Segue abaixo alguns dados numéricos que foi possível levantar acerca dos agentes potencialmente afetados pela proposta de alteração da regulação.

O mercado mundial de IFA em 2018 foi da ordem de US\$ 158,2 bilhões, sendo US\$ 115,5 bilhões (73% desse valor), referente aos IFAs de origem sintética. No mesmo período, o Brasil teve uma importação de US\$ 2,954 bilhões, 2,5% do mercado mundial do segmento de IFA de origem sintética, se considerarmos que a produção de biomedicamentos é irrisória. O Brasil exportou US\$ 596,5 milhões

(Abiquifi, 2019). Como se pode ver, o Brasil importa quase cinco vezes o que exporta, demonstrando a grande dependência do país aos produtores internacionais.

Uma curiosidade reside no fato de 62,9% desse mercado ser dominado por laboratórios farmacêuticos com fabricação própria de IFA, em instalação própria ou terceirizada, com destaque para as empresas europeias, americanas, indianas e algumas chinesas (Abiquifi, 2019).

Grande destaque no mercado mundial de IFA é dado aos grupos chineses e indianos, produtores de IFA que comercializam seus produtos a terceiros (incluindo o Brasil) e que buscam recorrentemente a redução de custos fixos para amortizar os grandes investimentos necessários para manter o sistema de garantia global (Abiquifi, 2019).

O Brasil se tornou em 2017, o sexto maior mercado farmacêutico do mundo, com vendas estimadas em US\$ 33,1 bilhões (com base nos preços de fábrica), e espera-se que as vendas de medicamentos continuem a crescer a uma taxa anual composta entre 5% e 8% até 2022, podendo se tornar o quinta maior mercado farmacêutico do mundo, ultrapassando a França (Guia da Farmácia, 2018). É nesse gigantesco mercado que se insere o mercado de IFA e os seus atores, já que o IFA é o principal ingrediente do medicamento.

Segundo dados do *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017*, o setor farmacêutico em 2017 chegou próximo a marca de R\$ 69,5 bilhões em vendas de medicamentos. Juntando produtos classificados como Genéricos, Novos e Similares, os quais utilizam IFA sintéticos, o valor alcançou pouco mais de R\$ 50 bilhões, ou seja aproximadamente 72% do total. Dos 6.587 produtos, sobre os quais o Anuário traz as vendas, 5.924 (89,93%) dizem respeito a essas categorias. O mercado que utiliza IFA sintético representa pouco mais de 72% do total de faturamento e quase 90% do total de produtos.

Tipo de Produto	Empresas	Produtos	Apresentações cadastradas com comercialização	Princípios ativos e associações	Subclasses Terapêuticas	Faturamento (R\$)	Apresentações comercializadas
Total	214	6.587	12.805	1.794	458	69.487.152.384	4.446.071.520
Biológicos	69	265	530	173	78	15.409.519.216	168.158.976
Específicos	91	398	932	211	90	3.955.087.008	469.676.032
Genéricos	88	2.450	4.202	507	192	9.380.233.596	1.540.478.464
Novos	101	1.154	2.732	1.008	320	26.573.833.269	905.124.832
Similares	149	2.320	4.409	862	287	14.168.479.294	1.362.633.216

Fonte: CMED/Anvisa – A partir dos relatórios de comercialização enviados pelas empresas.

Nota: Dados processados em julho/2018.

Tabela 2: Dados referentes à comercialização de medicamentos em 2017 por tipo de produto (Anvisa, 2018).

Indústria Farmacêutica:

A indústria farmacêutica é a grande consumidora de IFA, pois é a mesma que vai viabilizar o IFA no produto final (medicamento) para utilização pela população. Qualquer alteração do marco regulatório, impacta diretamente a indústria farmacêutica. No modelo atual de registro de IFA, ela detém 87% dos registros válidos.

Segundo dados do *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017*, no Brasil, o mercado farmacêutico é composto, em sua maioria, por grandes empresas. Como pode ser visto na Tabela 10, do total de 214 empresas que comercializaram medicamentos em 2017, 53 delas possuem faturamento superior a R\$ 300 milhões, e somam juntas 84% do faturamento total e 78,4% das embalagens vendidas.

Um número semelhante de empresas possui faturamento entre R\$ 90 milhões e R\$ 300 milhões: são 52 empresas com participação de 11,7% no faturamento e 14,3% das apresentações vendidas. Nota-se, também, que dois terços das empresas possuem faturamento abaixo de R\$ 90 milhões. Esse grupo de empresas soma 4,4% do faturamento e 7,3% da quantidade de embalagens de medicamentos vendidas.

Faixa de faturamento das empresas ³	Número de Empresas	Faturamento		Apresentações comercializadas	
		R\$	Percentual	Unidades	Percentual
1. Faturamento até R\$ 2,4 milhões	19	19.133.408	0,0%	7.530.989	0,2%
2. Faturamento entre R\$2,4 e R\$ 16 milhões	27	239.879.568	0,3%	30.212.889	0,7%
3. Faturamento entre R\$ 16 e R\$ 90 milhões	63	2.880.828.720	4,1%	283.831.795	6,4%
4. Faturamento entre R\$ 90 e R\$300 milhões	52	8.105.774.128	11,7%	637.842.707	14,3%
5. Faturamento superior a R\$ 300 milhões	53	58.241.536.560	83,8%	3.486.653.139	78,4%

Fonte: CMED/Anvisa – A partir dos relatórios de comercialização enviados pelas empresas.

Nota: Dados processados em julho/2018.

Tabela 3: Faturamento e quantidade comercializada, por faixa de faturamento das empresas (Anvisa, 2018).

Indústria Farmoquímica:

A indústria farmoquímica é a produtora de IFA e, por sua vez, a grande impactada em qualquer alteração no marco regulatório de IFA. Ela é a detentora do DIFA que será analisado pela Agência para atestar a sua adequabilidade à legislação.

Como pode ser visto nos gráficos abaixo, o valor importado do setor farmoquímico internacional pelo Brasil é significativamente maior do que o valor exportado. A importação de farmoquímicos, que alcançou cerca de US\$ 1,9 bilhão entre 2011 e 2014 tem a China como principal país fornecedor, seguido de Alemanha e França (BNDES, 2017).

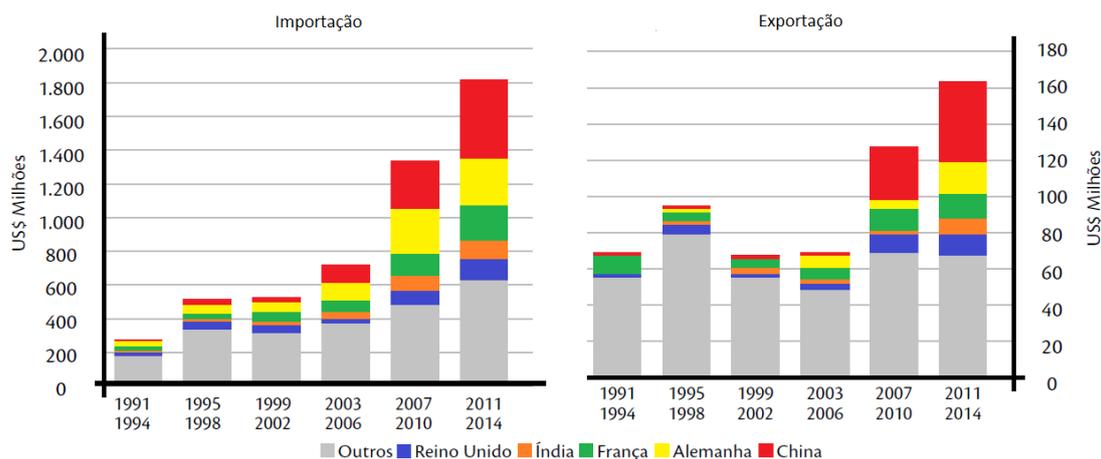


Figura 6: Evolução das importações e exportações de farmoquímicos por principais países de origem – Brasil, quadriênios de 1991-2014, US\$ milhões (Adaptado de BNDES, 2017).

De posse de dados extraídos do cadastro, realizado conforme determinação da RDC 30/2008, é possível verificar que mais da metade dos insumos são provenientes da China e pouco mais de um terço da Índia. Apenas 0,4% são brasileiros.

Parte relevante dos IFAs consumidos pela indústria farmacêutica brasileira é proveniente dos países asiáticos. Estima-se que cerca de dois terços da produção de IFAs destinada à venda no mundo sejam provenientes da Ásia. Na média, em dez anos, entre 2004 e 2014, **a participação das importações no consumo de IFA por empresas farmacêuticas brasileiras foi de aproximadamente 90%** (BNDES, 2015).

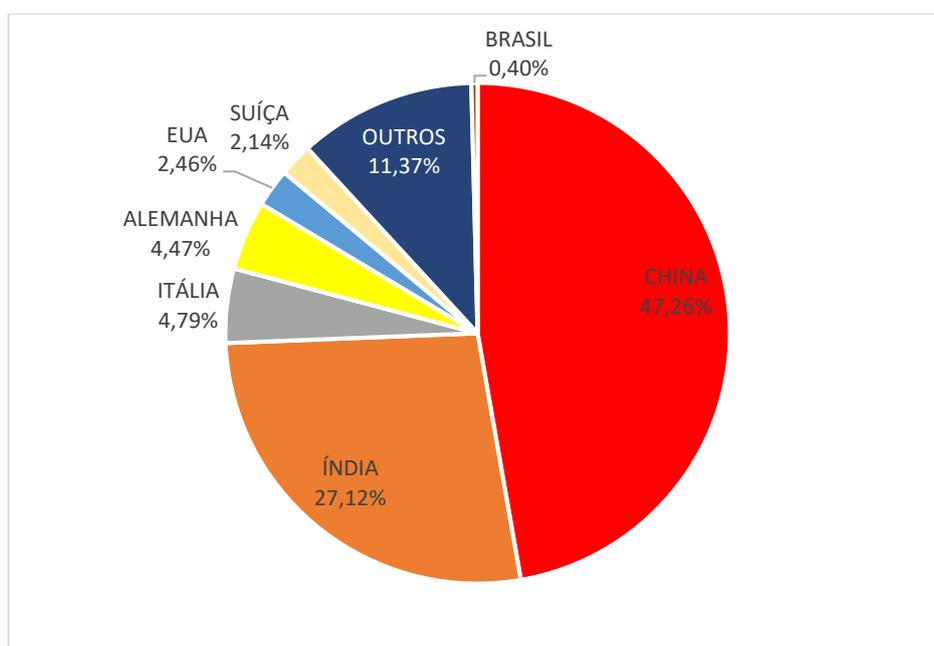


Figura 7: local de fabricação de IFAs presentes em informações fornecidas no cadastro, conforme RDC 30/2008.

Ainda conforme levantamento realizado nos DIFAs submetidos na Agência, conforme RDC 57/2009, RDC 200/2017 e RDC 73/2016, entre setembro de 2018 e fevereiro de 2019, verificou-se que 41% são provenientes da Índia e 19% da China. Apenas 4% são de fabricantes nacionais.

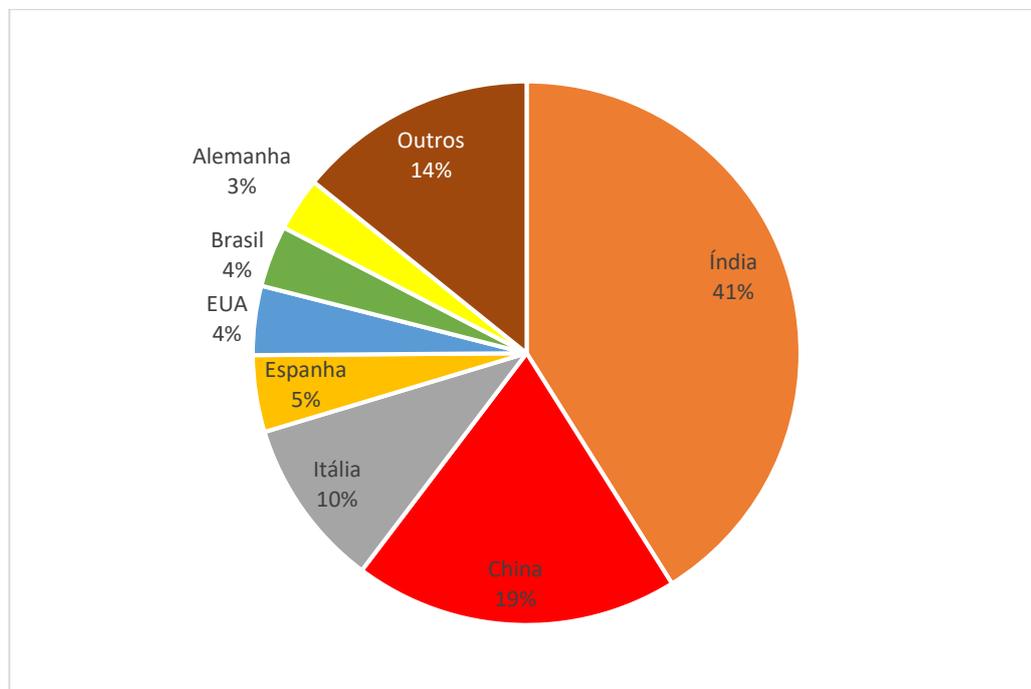


Figura 8: local de fabricação de IFAs em dossiês submetidos na Agência, conforme RDC 57/2009, RDC 200/2017 e RDC 73/2016, de setembro de 2018 a fevereiro de 2019.

Como se verifica, o Brasil é dependente da produção internacional de IFA. Nas últimas décadas, o mercado produtor de IFA migrou para a Índia e a China buscando menores custos (por exemplo, para desenvolver, testar, produzir e vender um IFA genérico na Índia custa aproximadamente 20-40% do que custa no ocidente) que pudessem aumentar o baixo ganho em um mercado bastante competitivo (BUMPAS 2009).

No *Relatório de Cenário Nacional de Fabricantes de Insumos Farmacêuticos Ativos, Representatividade das Associações ABIFINA e ABIQUIF e Proposta de Nova Norma IFA-Julho 2016*, a área técnica afirma que o Brasil produz aproximadamente 193 IFAs, fabricados por 17 indústrias farmacêuticas (de 38 ativas). Esse número deve ser visto com cautela, tendo em vista que já foi verificado por esta Agência que a fabricação de alguns desses não era efetivamente no Brasil, sendo os IFAs importados e fracionados. Em 2015 a ABIFINA enviou uma lista elaborada em conjunto com a Fiocruz e ABIQUIFI sinalizando que 102 IFAs possuem etapas de fabricação no país.

Importadora, Distribuidora, Fracionadora e Farmácia de manipulação

Conforme exposto, o mercado de IFA é majoritariamente composto por empresas com locais de fabricação fora do Brasil, de forma que se faz necessária a sua importação, direta ou por intermédio de outra empresa. As atividades de importar, distribuir e fracionar insumos, geralmente é realizada pela mesma empresa e, por isso, neste estudo serão discutidas de forma conjunta como o mesmo componente do setor regulado. Essas empresas fazem a ponte entre os produtores de IFA e empresas menores para a aquisição de insumos, talvez estas terem menor poder de compra ou até mesmo por não possuírem uma área estruturada para prospecção e qualificação de fabricantes de IFA.

Acredita-se que a farmácia com manipulação seja a principal categoria a se utilizar do importador, distribuidor ou fracionador para a aquisição de IFA, e, por isso, neste estudo, também foi tratado de forma conjunta.

Estes segmentos não possuem sua participação muito bem conhecida no mercado de IFA. No entanto, dos registros de IFA atuais, apenas 5% pertencem a empresas com esse perfil (importador, distribuidor ou fracionador) e, nesse ponto de vista, é o único dado que teríamos para inferir a participação desses setores no mercado de IFA.

2.5 Construção das opções regulatórias

Construção do cenário baseline

Apesar de ter sido a melhor forma encontrada pela Agência para se iniciar o aprofundamento na regulação de IFA, **o modelo de registro por etapas não é isonômico**, a partir do momento que se cria dois grupos de IFAs: um que deve se submeter ao instrumento do registro na Anvisa e sobre quem haverá um maior rigor técnico e realização obrigatória de inspeção pela autoridade brasileira; e outro que será regido pela norma de registro e pós-registro de medicamento, segundo as quais é aceitável a apresentação de CBPF de autoridades sanitárias locais (RDC 200/2017 e RDC 73/2016, respectivamente), com requisitos técnicos distintos.

Além disso, com relação às BPF, trabalha-se apenas de forma reativa, sempre atendendo a pedidos de certificação. Assim, caso as empresas decidam não renovar seus CBPFs vigentes, estas não serão inspecionadas, porém os IFAs delas provenientes podem continuar sendo utilizados pelas fabricantes de medicamento nacionais. **Assim, percebe-se a necessidade de regulamentação de programa de monitoramento, que justificará a realização de inspeções baseadas no risco sanitário, e não mais de forma responsiva a pedidos de certificação.**

Outra limitação do modelo é a sua perfusão dentre os IFAs sintéticos e semissintéticos utilizados por medicamentos registrados. Em levantamento realizado com dados presentes no Datavisa em 11 de setembro de 2018, dentre os registros válidos de medicamentos sintéticos e semissintéticos (genéricos, novos e

similares), pouco mais de 5% utilizam IFA que deve ter registro; e, dentre a lista de IFAs utilizados em medicamentos sintéticos e semissintéticos (genéricos, novos e similares), pouco mais de 3% devem ter registro. Percebe-se que **o modelo possui pouca capilaridade entre os medicamentos sintéticos e semissintéticos (genéricos, novos e similares) e entre os seus respectivos IFAs.**

Como exemplo, segundo dados do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017, em sua *Tabela 7. Ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo das 20 substâncias e associações mais comercializadas*, com exceção do cloreto de sódio que figura como primeiro, os outros 19 princípios ativos ou associações são IFAs sintéticos ou semissintéticos, **porém nenhum de registro obrigatório na Anvisa. Isso demonstra o escopo limitado de análise de registro de IFA frente a sua utilização em medicamentos consumidos pela população.**

Tem-se como agravante o fato da losartana potássica, princípio ativo mais comercializado no ano de 2017, pertencer ao grupo de fármacos antagonistas do receptor da angiotensina II (ARAII ou sartanas) que foi alvo de alertas internacionais por suspeita de contaminação por impurezas potencialmente carcinogênicas. Desde que o problema foi inicialmente reportado, autoridades regulatórias e fabricantes de insumos farmacêuticos ativos se viram obrigados a rever seus processos de trabalho, em especial no que tange às boas práticas de fabricação (utilização de solventes recuperados e contaminação cruzada).

Ranking	Princípio Ativo	Apresentações comercializadas
1	CLORETO DE SÓDIO	Maior do que 250 milhões
2	LOSARTANA POTÁSSICA	Entre 150 milhões e 250 milhões
3	DIPIRONA	Entre 100 milhões e 150 milhões
4	CLORIDRATO DE METFORMINA	Entre 100 milhões e 150 milhões
5	HIDROCLOROTIAZIDA	Entre 50 milhões e 100 milhões
6	PARACETAMOL	Entre 50 milhões e 100 milhões
7	IBUPROFENO	Entre 50 milhões e 100 milhões
8	LEVONORGESTREL;ETINILESTRADIOL	Entre 50 milhões e 100 milhões
9	LEVOTIROXINA SÓDICA	Entre 50 milhões e 100 milhões
10	NIMESULIDA	Entre 50 milhões e 100 milhões
11	CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	Entre 50 milhões e 100 milhões
12	ATENOLOL	Entre 50 milhões e 100 milhões
13	CITRATO DE SILDENAFILA	Entre 50 milhões e 100 milhões
14	MALEATO DE ENALAPRIL	Entre 25 milhões e 50 milhões
15	PARACETAMOL; DICLOFENACO SÓDICO; CARISOPRODOL; CAFEÍNA	Entre 25 milhões e 50 milhões
16	SINVASTATINA	Entre 25 milhões e 50 milhões
17	OMEPRAZOL	Entre 25 milhões e 50 milhões
18	ALBENDAZOL	Entre 25 milhões e 50 milhões
19	BESILATO DE ANLÓDIPINO	Entre 25 milhões e 50 milhões
20	CLONAZEPAM	Entre 25 milhões e 50 milhões

Fonte: CMED/Anvisa – A partir dos relatórios de comercialização enviados pelas empresas.

Nota: Dados processados em julho/2018.

Tabela 4: Ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, das 20 substâncias e associações mais comercializadas (Anvisa, 2018).

O modelo atual mostra-se ineficaz na mitigação do risco associado à molécula ativa e ao seu processo produtivo, uma vez que é rígido, só se aplicando ao grupo de fármacos dispostos na IN 15/2009 e IN 13/2013. O risco após a sua detecção merece uma rápida atuação para a sua mitigação.

O registro de IFA hoje não contempla moléculas novas, tendo em vista que não se teve como prever a sua utilização. Não há como prever também novas demandas que venham a surgir, por exemplo, pela identificação de novas impurezas associadas a novos processos produtivos. Como se percebe, **o modelo de registro por listas é limitado e não acompanha a evolução de novos riscos associados a novas moléculas e a novos processos produtivos.**

Como já levantado, com o registro de IFA, criou-se um pequeno grupo de IFAs que devem ser submetidos ao registro, devendo os demais serem avaliados nos processos de registro e pós-registro de medicamentos (a depender da necessidade da utilização do IFA pela farmacêutica), seguindo as respectivas normativas. Essas normativas são discrepantes no que diz respeito aos fluxos e aos requisitos técnicos exigidos para o fármaco. **A existência de três normativas não equivalentes em requisitos técnicos para o controle sanitário de IFA dificulta a interpretação do**

setor regulado e contribui para que a regulação de IFA no Brasil não seja isonômica.

A desarmonia ainda está presente na ausência de ações a serem tomadas nos procedimentos de registro de medicamentos em caso de identificação de IFAs de baixa qualidade, ou seja, não há previsão que efetivamente considere o risco associado a IFAs de baixa qualidade. O contrário também é verdade, não há previsão de ações a serem tomadas no medicamento quando o seu IFA não foi registrado ou foi indeferido. **O descompasso normativo entre a regulação de medicamentos e a de IFAs caracteriza a inadequação dos atuais instrumentos normativos utilizados para o registro de IFAs.**

Da mesma forma ocorre desarmonia entre os achados de inspeção e seus reflexos para o registro/ pós-registro de medicamentos. Atualmente, caso um fabricante de IFA que não conste nas INs seja inspecionado e considerado insatisfatório, não haverá qualquer consequência para produtos que os utilizem. **As normas de registro/ pós-registro de medicamentos não requerem CBPF do IFA emitido pela Anvisa.**

Outro ponto sensível da parte técnica é que apesar do registro de IFA ter sido estabelecido em 2009, até hoje ainda não foi regulamentado o pós-registro dos IFAs submetidos nos moldes da RDC 57/2009. Conforme Perguntas e Respostas da Área, as empresas são orientadas a protocolar conforme os assuntos disponíveis e a entrar em contato com a Coordenação, caso alguma dúvida persista. **A ausência de uma normativa específica para o pós-registro de IFA causa insegurança ao setor regulado com relação ao que deve ser peticionado e à Coifa, no tocante às submissões de pós-registro no setor.**

Como grande parte dos fabricantes de IFA utilizados no Brasil são estrangeiros, o seu registro no modelo atual é solicitado pelo importador no Brasil (em sua maioria indústria farmacêutica). **A comunicação com a maior parte dos fabricantes de IFA, então, é truncada**, pois acontece por intermédio do importador que não tem conhecimento de boa parte da documentação por causa da confidencialidade. Cria-se uma dependência do relacionamento entre a farmacêutica e a farmoquímica.

A necessidade dessa comunicação ser via a farmacêutica pode gerar ainda perda de informação ou uma interpretação diversa daquilo que se solicita. Cada farmacêutica tem a sua forma de trabalho e a sua maneira de se relacionar com os seus fornecedores (nesse caso o fabricante de IFA). Essas diferentes abordagens podem ocasionar em documentação diferente e, conseqüentemente, decisões diferentes.

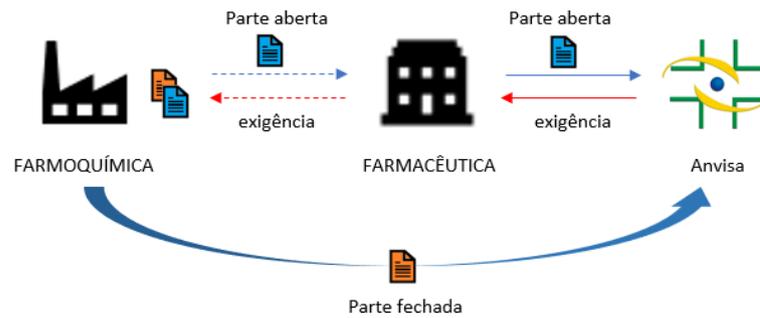


Figura 9: fluxo de comunicação atual entre a farmoquímica, seu cliente (a farmacêutica) e a Anvisa.

É recorrente o caso de vários solicitantes para o mesmo IFA (mesmo fabricante e grau de qualidade). Ou seja, se no Brasil temos 5 indústrias de medicamentos distintas que importam um insumo X de um mesmo fabricante Y, serão necessários 5 registros junto a Anvisa. O modelo vigente implica, então: um maior número de processos na fila para análise; situações de trabalho duplicado, tendo em vista que duas submissões do mesmo produto podem ter documentação organizada de forma divergente e levar a decisões contraditórias; um gerenciamento falho do ciclo de vida desses registros (apesar de serem o mesmo, podem ter pós-registro protocolados ou não e em momentos diferentes); e dispêndio de tempo com análises duplicadas.

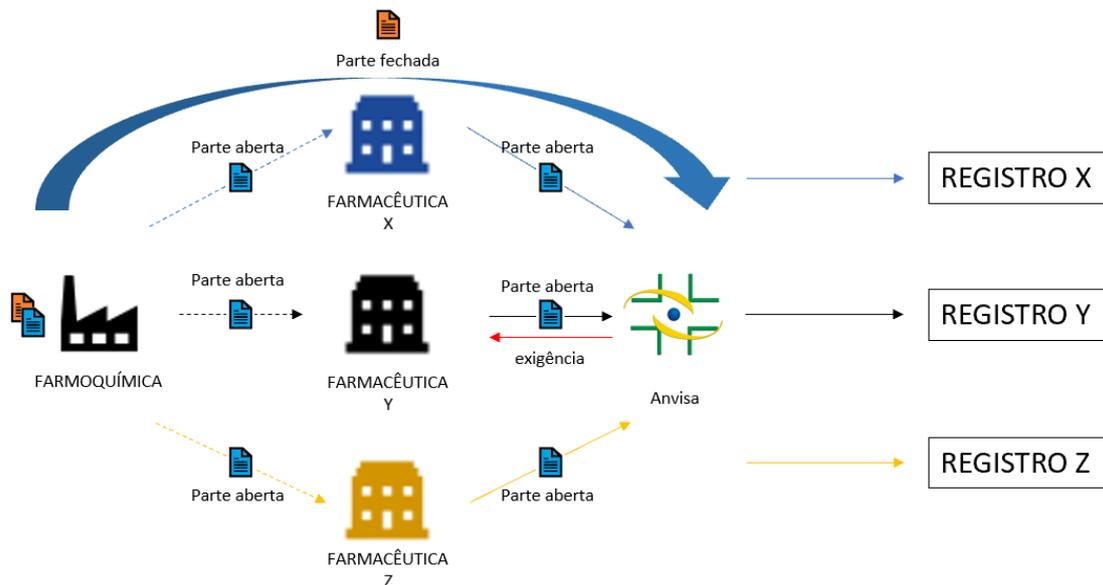


Figura 10: fluxo de comunicação atual entre a farmoquímica, seus clientes (as farmacêuticas) e a Anvisa, com a possibilidade de registros semelhantes.

Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009

A primeira opção a ser levantada, talvez por ser a evolução natural, é a adequação do modelo atual de forma a mitigar dois problemas: a falta de isonomia e a ausência do pós-registro. A expansão da aplicabilidade da RDC 57/2009 para todas as moléculas, por exemplo por meio da revogação das INs, promove a igualdade de tratamento para todos os IFAs. Nesse modelo, a pluralidade normativa e de análises seria evitada e todas as submissões seriam nos moldes da RDC 57/2009. A proposta seria complementada, então, com a previsão do pós-registro de IFA.

O modelo, assim, estaria mais próximo de ser baseado em risco, o qual é dinâmico, não estando mais restrito a uma lista fechada de fármacos. A partir da expansão do seu escopo de atuação, a Coifa promoveria um tratamento isonômico a todos os fabricantes de IFA e aos seus clientes. Somado ao fato de que todos ficarão submetidos à análise do mesmo corpo técnico e a mesma normativa.

Seria o caminho mais simples, mas agravaria outro problema. **Hoje, quase metade dos registros de IFA já possuem processo de registro semelhante (conforme exemplo da Figura 10). As submissões repetidas de registro e pós-registro por diferentes solicitantes é um modelo de atuação propício ao retrabalho e de gerenciamento mais custoso. O problema pode até ser ampliado, tendo em vista que a regulamentação do pós-registro de IFA provavelmente trará mais submissões.**

O monitoramento do ciclo de vida de cada processo deve ser realizado individualmente. Apesar de serem do mesmo fabricante do IFA, os processos são submetidos e administrados por solicitantes diferentes e, não necessariamente, irão ser atualizados de forma semelhante.

Outros problemas que iriam permanecer seriam (a) o descompasso da norma aos padrões internacionais, indo na contramão da convergência regulatória, necessária para um mercado de fabricantes de IFA majoritariamente internacional, (b) o descompasso normativo entre a regulação de medicamentos e a de IFAs, caracterizando a inadequação dos atuais instrumentos normativos utilizados para o registro de IFAs, e (c) a dependência da farmacêutica no fluxo de comunicação com a farmoquímica (Figura 9).

Opção A-02: Novo marco regulatório

A segunda opção proposta pela área de registro para a regulação do mercado de IFA envolve um novo modelo regulatório que promoverá a convergência regulatória internacional, a conexão com as normas de registro e pós-registro de

medicamento e a adoção de um fluxo mais eficiente de gerenciamento de processos.

A documentação técnica exigida seguirá a estrutura (formato CTD) e requisitos técnicos internacionais (guias do ICH), facilitando a adoção do setor majoritariamente internacional. Corroborando ainda para o momento que a Agência vive, como membro do ICH, de harmonização das suas normas. Uma análise mais robusta exige uma melhor qualificação de fornecedores de fabricantes de IFA e elevará o nível técnico das empresas locais. Como se pode ver, as normativas vêm avançando nos requisitos técnicos cobrados para IFA, desde a criação da Agência. Para fins de comparação, a Tabela 5, demonstra o atendimento de cada norma aos itens Módulo 3.2.S do CTD.

MÓDULO 3.2.S DRUG SUBSTANCE		Registro										Pós-Registro			IFA		
		RE 391/1999	RDC 10/2001	RDC 84/2002	RDC 157/2002	RDC 133/2003	RDC 135/2003	RDC 136/2003	RDC 16/2007	RDC 17/2007	RDC 60/2014	RDC 200/2017	RE 893/2003	RDC 48/2009	RDC 73/2016	RDC 57/2009	MINUTA
3.2.S.1 General Information	3.2.S.1.1 Nomenclature																
	3.2.S.1.2 Structure																
	3.2.S.1.3 General Properties																
3.2.S.2 Manufacture	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)																
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls																
	3.2.S.2.3 Control of Materials																
	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates																
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation																
	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development																
3.2.S.3 Characterisation	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics																
	3.2.S.3.2 Impurities																
3.2.S.4 Control of Drug Substance	3.2.S.4.1 Specification																
	3.2.S.4.2 Analytical Procedures																
	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures																
	3.2.S.4.4 Batch Analyses																
	3.2.S.4.5 Justification of Specification																
3.2.S.5 Reference Standards or Materials																	
3.2.S.6 Container Closure System																	
3.2.S.7 Stability	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions																
	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment																
	3.2.S.7.3 Stability Data																

Tabela 5: atendimento aos itens do Módulo 3.2.S do CTD pelas normativas de registro e pós-registro de medicamentos e de IFA publicadas pela Anvisa ao longo do tempo. ■ Atende a itens do Módulo 3.2.S; ■ Atende parcialmente a itens do Módulo 3.2.S; e ■ Possui informações na parte fechada

Há sugestões em estudos de que a aproximação dos requisitos técnicos da Anvisa para IFA ao de outros órgãos reguladores internacionais pode ajudar a indústria local a exportar mais [BNDES, 2015], por colocar a indústria nacional em igualdade de condições com as empresas dos principais mercados mundiais.

Por exemplo, a implementação da Lei nº 9.787, conhecida como a Lei de Genéricos, que estabeleceu segmento de medicamentos genéricos no Brasil, em 1999, elevou significativamente o nível de exigências regulatórias para comercialização de produtos farmacêuticos no Brasil, aumentando assim os esforços das empresas que atuavam no setor. Foram definidos critérios de boas práticas laboratoriais e de produção e a necessidade de testes de biodisponibilidade e bioequivalência para comercialização de medicamentos genéricos. Determinou-se, assim, a base regulatória que na década seguinte estimulou o desenvolvimento de novas capacitações tecnológicas específicas para a produção de genéricos, como a formulação de medicamentos bioequivalentes e biodisponíveis aos medicamentos de referência, o desenvolvimento de novos processos produtivos e as competências na elaboração de dossiês de registro segundo as novas exigências regulatórias. [CGEE, BNDES, 2017]

O modelo atual não traz obrigações normativas entre o registro de IFA e o registro de medicamento. Só para se ter um exemplo, recentemente houve o julgamento de recursos em que a petição de medicamento associada ao IFA foi deferida e a petição de registro do IFA indeferida, o que gerou uma interpretação diferente para a detentora do registro do IFA e do medicamento. Apesar de estar claro a competência de cada área para a análise da documentação do IFA ou do medicamento, muitas vezes as decisões, que de forma global não atinjam um fim comum, geram situações peculiares. **Apesar de ter uma aprovação de um pós-registro de medicamento relacionado a IFA, o indeferimento do registro desse IFA impossibilita a sua utilização pela farmacêutica.**

A desvinculação processual entre os registros de IFA e de medicamento, de modo geral, não contribuem para redução e identificação de riscos sanitários decorrente da utilização de insumos de baixa qualidade, dificulta a organização lógica de banco de dados e leva ao retrabalho. Esta situação contribui para a perpetuação da entrada de IFAs de baixa qualidade no país. **Propõe-se nesse modelo a eliminação de vácuos normativos existentes entre as normas de registro**

de IFA e de medicamento. A análise do DIFA será realizada pela Coifa e comporá análise de petições das áreas de registro e pós-registro de medicamento.

Nessa opção, propõe-se que a análise técnica do DIFA seja única para um determinado fabricante do IFA, com a emissão da Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), conforme demonstrado na Figura 11. A CADIFA seria o instrumento administrativo que atestaria a adequação do DIFA à normativa vigente. Para um novo solicitante de registro de medicamento, bastaria a apresentação da CADIFA para atestar que aquele DIFA foi avaliado pela Agência e está adequado, evitando-se o retrabalho ou decisões distintas. O processo seria único e em nome do fabricante do IFA ou detentor do DIFA. Da mesma forma, estaria centralizado o monitoramento do ciclo de vida do processo. O ganho processual é enorme (ver subitem 2.6.1).

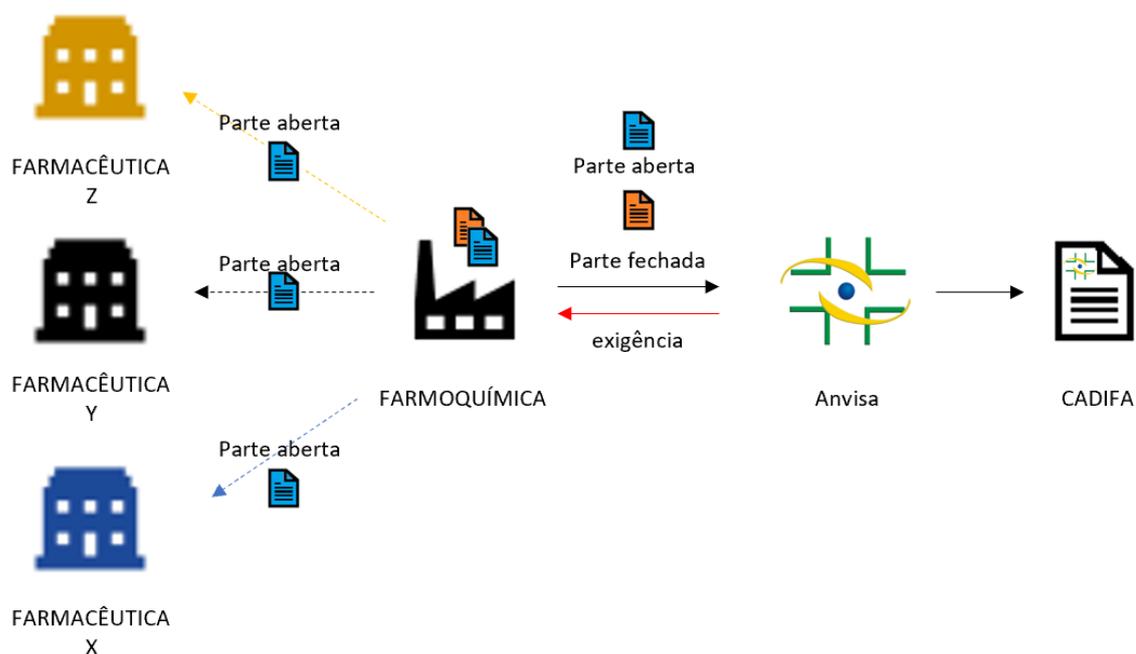


Figura 11: fluxo de comunicação proposto entre a farmoquímica, seus clientes (as farmacêuticas) e a Anvisa, com emissão de um única CADIFA.

Uma vantagem dessa opção reside no fato de se eliminar, assim, a figura intermediária do solicitante do registro que se tem no modelo de registro de IFA; dessa forma, a tratativa processual envolveria Anvisa e Fabricante do IFA ou Holder, ficando a cargo deste o encaminhamento das tratativas para o parceiro comercial (farmacêutica que faz a sua utilização).

Essa aproximação da Anvisa com o fabricante de IFA já vem ocorrendo. Hoje em dia, como parte da documentação do DIFA é confidencial, chamada de “Parte Fechada”, esse fluxo de envio da documentação do fabricante do IFA diretamente à Anvisa já ocorre. Também já há comunicação direta via e-mail (api@anvisa.gov.br) e versão em inglês do Manual Coifa (<https://www20.anvisa.gov.br/coifaeng/>), com

toda as orientações de como organizar as informações no DIFA. Esses canais seriam ampliados de forma a possibilitar uma melhor aplicação do modelo.

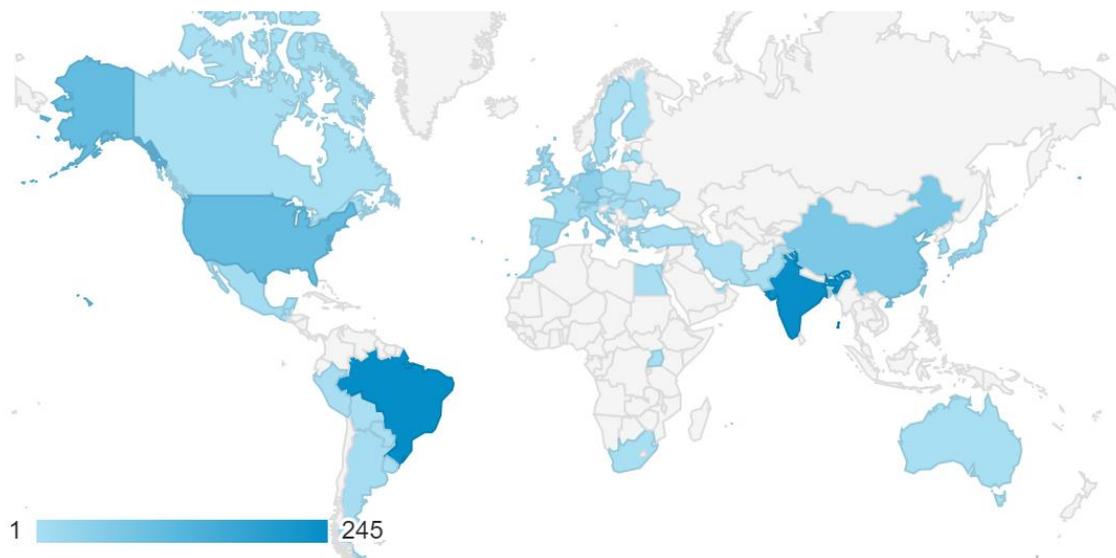


Figura 12: acessos (por usuários) ao Manual Coifa (versão em inglês) em fevereiro de 2019.

O controle sanitário de insumos mais efetivo dará maior fluidez ao fluxo de registro e pós registro de medicamentos, modernizar a abordagem da Anvisa no controle sanitário de insumos aproximando o regulamento com as normativas e práticas de outras agências reguladoras internacionais.

Opção B-01 – Pagamento de taxa de CBPF apenas para o primeiro solicitante de DIFA

Os processos de Certificação de BPF são sujeitos ao pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), havendo uma limitação para a geração de Guia de Recolhimento da União (GRU) para empresas que não estão em território nacional, que não possuem CNPJ.

Assim, diferentemente do que ocorre no modelo do DIFA, em que o solicitante/detentor será a empresa fabricante do IFA, para a concessão da certificação de BPF, o solicitante da petição deverá ser o fabricante do medicamento.

Diante das possibilidades de melhoria relacionadas ao processo de inspeção de fabricantes de IFA, analisou-se inicialmente a opção regulatória de obrigatoriedade de peticionamento de certificação de BPF – e consequentemente, de pagamento de GRU – apenas para o primeiro solicitante de determinado DIFA no país.

No entanto esta opção foi descartada pois avaliou-se que poderia representar uma distorção no mercado, na qual o primeiro solicitante pagaria a taxa e arcaria com a carga regulatória, enquanto os próximos solicitantes se

beneficiariam do CBPF sem custo. Além disso, ventilou-se a possibilidade de que caso a primeira solicitante dos DIFAs sejam Laboratórios Oficiais, a custeio do programa de inspeção poderia ser comprometido.

Opção B-02 – Concessão de CBPF por meio de inspeção in loco apenas

Uma vez que o CBPF fará parte da documentação obrigatória para a emissão da CADIFA, aventou-se a possibilidade de certificação de todos fabricantes de IFAs apenas por meio de inspeção *in loco* nas empresas fabricantes dos insumos.

Com o objetivo de avaliar se a COINS/GIMED possui capacidade operacional de realizar as novas inspeções que serão peticionadas na Anvisa, foi realizado levantamento pela COIFA do número de DIFAs submetidos na Agência, conforme RDC 57/2009, RDC 200/2017 e RDC 73/2016, entre setembro de 2018 e fevereiro de 2019 (6 meses), perfazendo um total de 211 petições.

Conforme demonstrado na Figura 8, apenas 4% são empresas localizadas no Brasil, num total de 8 empresas. **Assim, se tal modelo fosse adotado, a COINS deveria realizar cerca de 400 novas inspeções ao ano.**

Esta opção foi também descartada pela área técnica. Avaliou-se que devido à volatilidade do número de peticionamentos, tal proceder poderia gerar uma fila de pedidos não atendidos de forma célere, em virtude dos limitados recursos humanos disponíveis para atender esse quantitativo de novas inspeções, com consequente “travamento” dos processos de trabalho.

Opção B-03 – Concessão de CBPF para todos os fabricantes de IFA, com inspeção baseada em avaliação de risco ou mediante avaliação de autoridades reguladoras equivalentes

A GIMED realizou avaliação crítica dos dados levantados dos DIFAs submetidos na Agência, conforme RDC 57/2009, RDC 200/2017 e RDC 73/2016, entre setembro de 2018 e fevereiro de 2019 (6 meses), observou-se que de 211 petições protocoladas em 6 meses, 121 (57,3%) se referiam a IFAs com plantas certificadas pela autoridade europeia. Ainda, dentre as 90 plantas que não tinham certificação pelo EMA, 40 tiveram suas condições operacionais avaliadas de forma satisfatória pelo FDA. Assim, das 211 petições, 161 tinham suas condições de BPF atestadas de forma positiva pelo EMA e/ou pelo FDA, perfazendo um total de 76,3%.

Desta forma, restariam 50 empresas não certificadas por estas duas autoridades de referência. Destas 50, 8 estavam localizadas no Brasil, portanto, já possuem inspeção de CBPF realizada pela Anvisa em conjunto com o SNVS, atendendo aos processos de trabalho já executados pela COINS. Outras 8 tinham certificados emitidos por autoridades sanitárias membro do PIC/s ou com

requisitos sanitários equivalentes aos de agências de referência mundial. Essas 8 empresas eram localizadas na Espanha, Itália, Israel e Suíça.

Portanto, restaram nesta avaliação apenas 34 petições de DIFAs (16,11%), num total de 29 empresas (detectou-se que haviam 5 empresas repetidas) que não tinham nenhum certificado, nem da Anvisa, nem de agências reguladoras de referência, **equivalendo a um total de 13,74% de empresas que deveriam ser inspecionadas pela Anvisa no período analisado.** Essas 29 empresas estão localizadas na Índia (16), China (12) e Croácia (1).

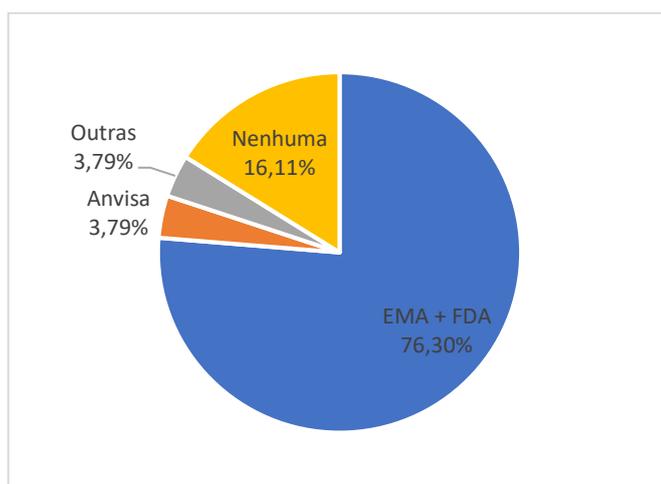


Figura 13: percentual de empresas fabricantes de IFA inspecionados por outras autoridades reguladoras, protocolados conforme RDC 57/2009, RDC 200/2017 e RDC 73/2016, de setembro de 2018 a fevereiro de 2019.

Assim, com base dos números do levantamento e com o conhecimento mais profundo sobre os peticionamentos; e levando em consideração o caminho da Anvisa para a harmonização mundial e seu futuro ingresso no PIC/s, **propôs-se um modelo no qual todas as empresas deverão solicitar a certificação de BPF para emissão da CADIFA e para protocolo de registro e pós-registro de medicamentos.**

A concessão e renovação do CBPF de IFA poderão ocorrer por meio de uma das seguintes situações:

I – mediante avaliação documental, desde que a empresa tenha sido inspecionada por autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa como equivalente com relação as medidas e controles aplicados para a comprovação de boas práticas de fabricação de IFA (como Japão, Coreia do Sul, União Europeia, Estados Unidos, Canadá, Israel, Austrália, Suíça e Nova Zelândia);

II – mediante avaliação documental e condução de análise de risco que fundamente a emissão do CBPF;

III – mediante a realização de inspeção *in loco*, motivada pela condução de análise de risco ou pela ausência de relatório de inspeção.

Ademais, avalia-se que tal medida irá estimular o mercado de fabricantes de medicamento nacional a buscar fornecedores melhores, qualificados e avaliados por autoridades de referência.

Além da possibilidade de concessão da certificação das empresas sem a necessidade de realização de inspeção *in loco*, desde que atendam aos requisitos sugeridos acima, a GIMED sugere nesta proposta um **mecanismo de Regulação por Incentivos, com a indução de comportamento**, criando incentivo financeiro para que as empresas fabricantes de medicamentos escolham fabricantes de IFA para seus medicamentos que atendam ao requisito I acima. Para isso, a proposta regulatória traz a **validade de CBPF de 4 anos para empresas que forem certificadas de acordo com o requisito I, e 2 anos de validade para as empresas certificadas por outra forma.**

Entende-se que assim, haveria **uma indução ao uso desses IFAs já inspecionada por autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa como equivalente**, considerando uma mitigação do impacto financeiro para a solicitante do CBPF, que terá que renovar sua certificação a cada 4 anos e não a cada 2 anos. Além disso, a concessão de CBPF por esse requisito diminui o impacto operacional na área técnica, que não fará inspeção *in loco* em tais empresas, podendo diminuir o número previsto de 64 inspeções ao ano.

Conforme descrito anteriormente, 29 empresas se enquadrariam na situação III, de tal forma que a Anvisa precisaria fazer cerca de 58 novas inspeções ano. Entende-se que dessa maneira haverá uma racionalização de recursos por parte da COINS, sem desconsiderar em nenhum momento o risco sanitário envolvido.

Atualmente a GGFIS possui 44 inspetores capacitados para a realização de inspeção em empresas fabricantes de IFAs e as demais áreas da Anvisa possuem 63 inspetores com essa capacitação, além de inspetores de todo o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Assim, **avalia-se que a Anvisa possui capacidade operacional de atender a essas novas inspeções.**

Sobre esse ponto, ressalta-se ainda que no mês de março de 2019, a **GIMED anunciou ter zerado sua fila de inspeções de medicamentos**, podendo vir a contribuir mais efetivamente com a COINS/GIMED para a execução de tais inspeções que se fizerem necessárias.

2.6 Identificação e comparação dos impactos das opções regulatórias

Diante do exposto acima, temos os seguintes pontos quanto as propostas das áreas técnicas:

	Vantagens/Benefícios/ Impactos Positivos	Desvantagens/Custos/ Impactos Negativos
<i>Cenário atual (registro e inspeção)</i>	- Não há.	- Controle sanitário dos IFAs deficiente, com consequente impacto na qualidade dos medicamentos e exposição da população à riscos.
<i>Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009</i>	- Harmonização técnica interna (ver subitem 2.6.2); - Regulamentação do ciclo de vida de IFA; - Caminho mais simples (expansão do modelo atual).	- Submissões repetidas de registro e pós-registro (ver subitem 2.6.1); - Ausência de harmonização internacional; - Descompasso normativo entre a regulação de medicamentos e a de IFAs; - Fluxo de comunicação com o fabricante do IFA indireta, via farmacêutica.
<i>Opção A-02: Novo marco regulatório</i>	- Harmonização técnica interna; - Harmonização técnica internacional (ver subitem 2.6.2); - Regulamentação do ciclo de vida do IFA; - Submissão única para cada IFA e seu fabricante (ver subitem 2.6.1); - Comunicação direta com o fabricante do IFA. - CADIFA pré-requisito para o registro e o pós-registro de medicamento; - Modelo moderno e eficiente, proporcionando maior fluidez no registro e pós-registro de medicamento.	- Mudança cultural.
<i>Opção B-01: Pagamento de</i>	- Diminuição dos custos para o setor regulado em geral.	- Risco de não haver taxa para o custeio das atividades de fiscalização;

Taxa pelo 1º solicitante		- Falta de isonomia entre os solicitantes.
Opção B-02: CBPF mediante inspeção	- Conhecimento por parte da Anvisa de todo o parque fabril exportador para a Brasil.	- Não há capacidade operacional para realização de todas as inspeções; - Possibilidade de geração de grandes filas de análise e agendamento de inspeções; - Custeio de diárias e passagens.
Opção B-03: CBPF mediante avaliação de risco	- Racionalização das inspeções <i>in loco</i> sem comprometer a mitigação do risco sanitário; - Diminuição no custeio de diárias e passagens; - Aumento da arrecadação da Agência.	

Tabela 6: vantagens e desvantagens das opções regulatórias levantadas pela área de registro e inspeção.

2.6.1 Impacto administrativo:

Uma diferença entre a *Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009* e a *Opção A-02: Novo marco regulatório* é a forma do controle sanitário que será realizado sobre o IFA e o impacto administrativo que ela ocasionará. A primeira opção propõe a manutenção do modelo de registro em que existe a figura do solicitante de registro e que é propícia a submissão repetida de um mesmo DIFA por diferentes solicitantes. Já a segunda opção propõe um modelo em que há apenas um processo para cada DIFA.

Para avaliarmos o impacto administrativo que cada uma das opções pode gerar, analisaremos alguns casos para que possamos mensurar o ganho administrativo de uma opção ou outra. Para essas análises, partiremos da premissa que o IFA produzido no mesmo local de fabricação possui o mesmo DIFA.

Para o **primeiro caso**, vamos avaliar as petições deferidas na Coifa até julho de 2019. Nesse período, foram deferidas 358 (trezentos e cinquenta e oito) solicitações de registro de IFA, das quais 192 (cento e noventa e duas) já possuíam o DIFA registrado para outro solicitante. Com o modelo proposto na *Opção A-02: Novo marco regulatório*, seriam analisados apenas 166 (cento e sessenta e seis) DIFAs, representando um ganho administrativo de 53,63%, quando comparado ao modelo atual e ao proposto na *Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009*.

No **segundo caso**, avaliaremos os registros de IFA válidos na Coifa em julho de 2019. Nesse momento, existem 321 (trezentos e vinte e um) registros de IFA válidos, dos quais 156 (cento e cinquenta e seis) são de DIFAs com mais de um registro – solicitantes diferentes. Com o modelo proposto na *Opção A-02: Novo marco regulatório*, seriam apenas 165 (cento e sessenta e cinco) processos de registros para a área gerenciar, representando um ganho administrativo de 48,59%, quando comparado ao modelo atual e ao proposto na *Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009*.

As duas opções propõem a aplicação dos modelos para todos os IFAs submetidos em processos de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos. Da mesma forma, essas análises poderiam ser estendidas para os IFAs que hoje não necessitam de registro. No entanto, por limitação na obtenção desses dados, elegeremos um IFA em que o levantamento das informações foi possível à curto prazo.

Para o **terceiro caso**, utilizaremos a amoxicilina tri-hidratada. Esse IFA é utilizado em diversos produtos farmacêuticos, com diferentes formas farmacêuticas e vias de administração, e em associação ou não, conforme ilustrado na figura abaixo.



Figura 14: possibilidades de uso da amoxicilina tri-hidratada em associação ou não.

Foram identificadas 136 (cento e trinta e seis) apresentações² de produtos válidos que utilizam a amoxicilina tri-hidratada. Desses, 74 (setenta e quatro) utilizam o IFA do mesmo fabricante, ou seja, possuem o mesmo DIFA. Com o modelo proposto na *Opção A-02: Novo marco regulatório*, esse DIFA teria sido analisado apenas uma vez e teria somente um processo administrativo para o gerenciamento do seu ciclo de vida, representando um ganho administrativo de 98,64%. Seria necessário menos que um centésimo do esforço que é dispendido no modelo atual ou seria dispendido no modelo proposto na *Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009*.

Ainda com a amoxicilina tri-hidratada, analisaremos o **quarto caso**. Uma mesma detentora de registro de medicamento chegou a submeter o DIFA desse fabricante 22 (vinte e duas) vezes no decorrer de 18 (dezoito) anos. Foram 15 (quinze) deferimentos e 7 (sete) indeferimentos. Com o modelo proposto na *Opção A-02: Novo marco regulatório*, teriam sido necessárias apenas 3 (três) submissões dessa documentação (uma para a análise inicial, uma segunda na alteração de rota que foi indeferida e uma terceira no deferimento da alteração de rota), representando um ganho administrativo de aproximadamente 86,36%.

Percebe-se que o ganho administrativo para a Agência é significativo. No entanto, há ganho administrativo para o setor regulado também. O fabricante desse IFA, por exemplo, teve que enviar sua documentação para pelo menos 34 (trinta e quatro) detentores de registro do medicamento – para alguns, por pelo menos duas vezes. Um dos detentores de registro de medicamento, teve de submetê-lo 22 (vinte e duas) vezes na Agência.

Caso semelhante foi visto no processo de registro de IFA, que será o **quinto caso**. Um fabricante teve o seu DIFA registrado 15 (quinze) vezes em processos de registro de IFA de solicitantes diversos na Anvisa. Com o modelo proposto na *Opção A-02: Novo marco regulatório*, teria ocorrido apenas uma análise desse DIFA, o representaria um ganho em tempo de análise inicial de aproximadamente 93,33%.

Caso Prático	Modelo atual	<i>Opção A-01</i>	<i>Opção A-02</i>	Ganho*
Primeiro	358	358	166	53,63%
Segundo	321	321	165	48,59%
Terceiro	136	136	1	98,64%
Quarto	22	22	3	86,36%
Quinto	15	15	1	93,33%

Tabela 7: quantidade de DIFAs analisados conforme o modelo (atual, *Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009* e *Opção A-02: Novo marco regulatório*) e o ganho administrativo com a adoção da *Opção A-02: Novo marco regulatório*.

² Nesse contexto, conta como uma apresentação a combinação da forma como o princípio ativo é utilizado (em associação ou monodroga), da sua dosagem, da sua forma farmacêutica e do seu detentor do registro.

Esses números tenderiam a ser ainda mais expressivos, se acrescentássemos as exigências exaradas, os indeferimentos, os pós-registros, as renovações e todo o tempo gasto para o gerenciamento do ciclo de vida desses processos repetidos.

2.6.2 Impacto econômico:

Um ponto que merece consideração nesta avaliação de impacto regulatório é se a elevação dos requisitos técnicos exigidos para os IFAs, tanto pela *Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009* quanto pela *Opção A-02: Novo marco regulatório*, poderia gerar a possibilidade de desabastecimento de alguns produtos farmacêuticos no mercado. Apesar das duas opções trazerem a elevação dos requisitos, optamos por analisar o seu possível impacto.

Nesse caso, a elevação dos requisitos técnicos para IFAs poderia estar vinculada à elevação dos seus preços e, conseqüentemente, dos medicamentos que os utilizam. Outra premissa, é que o ajuste necessário no preço dos medicamentos resultaria em um valor além do Preço Fabricante (PF)³ e inviabilizaria a sua comercialização.

Neste Relatório, chamaremos de Preço Médio Praticado (PMP) o preço médio apurado por meio da divisão do faturamento pela quantidade vendida de cada medicamento. A diferença entre o PF e o PMP chamaremos de Margem de Desconto (MD).

Assim, para que o desabastecimento ocorra nessa hipótese, a elevação do preço do insumo, ocasionada pelo aumento do regramento regulatório, não poderá ser absorvida pela MD e inviabilizaria a comercialização do produto farmacêutico a partir da vigência das novas regras para o IFA.

Para tanto, a Anvisa realizou uma consulta à SCMED (Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), a fim de obter dados de comercialização (PF e PMP de 2016, 2017 e 2018) dos 20 (vinte) insumos ou associações com maior faturamento no Brasil em 2018.

No conjunto desses 20 (vinte) insumos ou associações, foi verificado que apenas 8 (oito) serão do escopo da proposta de revisão do marco regulatório de IFA. Eles representam quase 5,0% do faturamento total do mercado farmacêutico em 2016 e 2017.

³ O PF é o preço máximo permitido para venda a farmácias, drogarias e entes da Administração Pública.

Abaixo, seguem as informações referentes ao percentual da MD praticado na venda dos medicamentos que contém os 8 (oito) insumos ou associações que serão alvo da proposta.

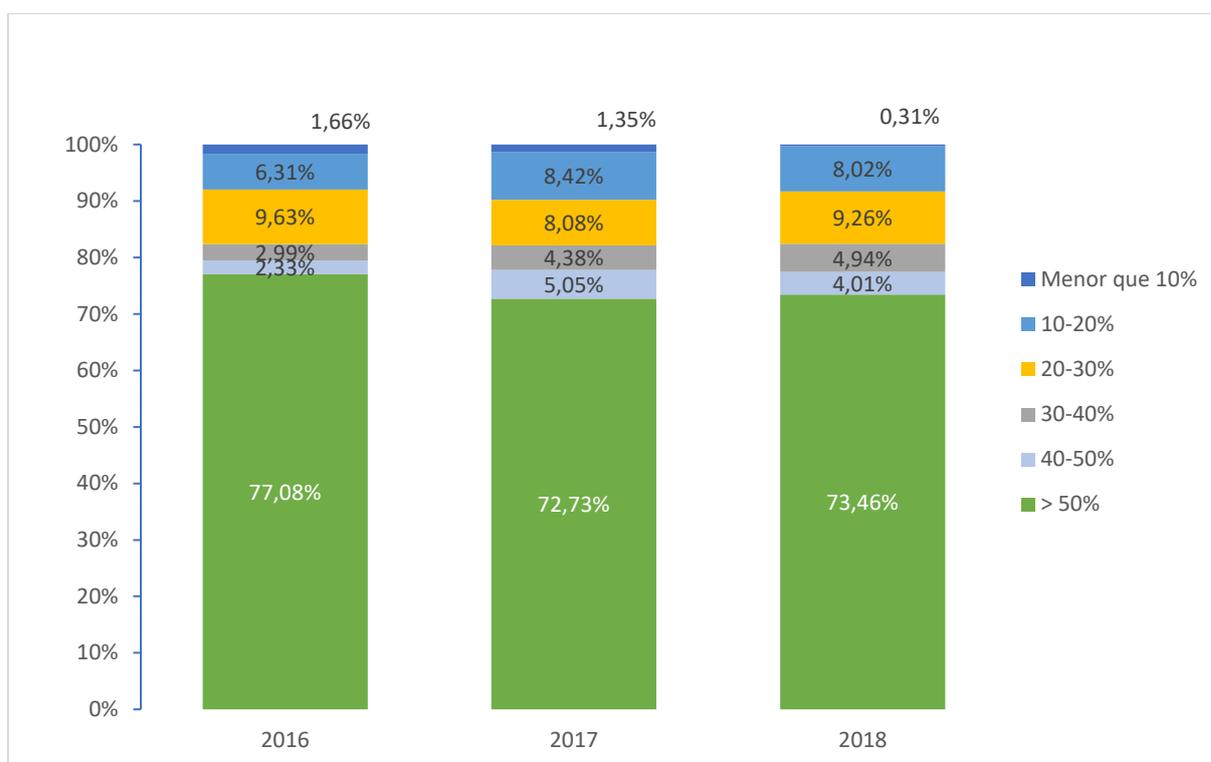


Figura 15: prevalência da margem de desconto praticada (%), em 2016, 2017 e 2018, nos medicamentos com os 8 (oito) insumos ou associações objeto de escopo de revisão do novo marco regulatório mais comercializadas em 2018.

Pode-se verificar que a grande maioria das apresentações comercializadas (mais de 70%) possui uma MD superior a 50% do PF, o que interpretamos como um risco baixo de desabastecimento caso o aumento do preço do insumo seja significativo. Um percentual muito baixo dos produtos comercializados (1,66% em 2016, 1,35% em 2017 e 0,31% em 2018), trabalharam com um MD menor que 10%, e, ao nosso ver, mereceria uma atenção para o impacto no preço do medicamento.

Analisando-se os casos que se encaixam nesse MD < 10%, verificou-se que essas apresentações não representam um insumo em particular. Por exemplo, o insumo utilizado nesse produto com MD < 10% possui produto semelhante de outro detentor do registro com MD > 10%. Assim, nesses casos, percebeu-se que o MD não estaria relacionado a um insumo, mas a uma opção disponível dentre várias outras do mercado. Corrobora-se, assim, para a minimização do risco nesses produtos da faixa de MD < 10%.

Uma outra perspectiva foi utilizada para analisar o impacto da elevação dos requisitos técnicos de IFA no mercado de produtos farmacêuticos. Como já discutido neste Relatório (ver **Contexto Nacional** no item 2.1), os requisitos técnicos

de qualidade para IFA no Brasil existem desde a criação da Anvisa e a sua elevação vem ocorrendo paralelamente ao amadurecimento da Agência.

A elevação dos requisitos técnicos e a sua harmonização para todos os IFAs, seja pela **Opção A-01: Expansão da RDC 57/2009**, seja pela **Opção A-02: Novo marco regulatório**, pode comparado com o momento da publicação e da vigência da RDC 57/2009. Primeiro, sua aplicação ocorreu para os produtos que utilizavam os IFAs da IN 15/2009 e, posteriormente, para os que utilizam os IFAs da IN 03/2013 (ver Figura 2).

A Anvisa, em consulta à SCMED, solicitou os dados de comercialização dos produtos que utilizam insumo objeto de registro nos moldes da RDC 57/2009. Abaixo, temos o quantitativo de apresentações comercializadas contendo os insumos descritos nas IN 15/2009 e IN 03/2013, entre 2017 e 2018. Percebe-se que o conjunto dos produtos não apresentou ruptura em seu comportamento de mercado, mesmo após as novas exigências.

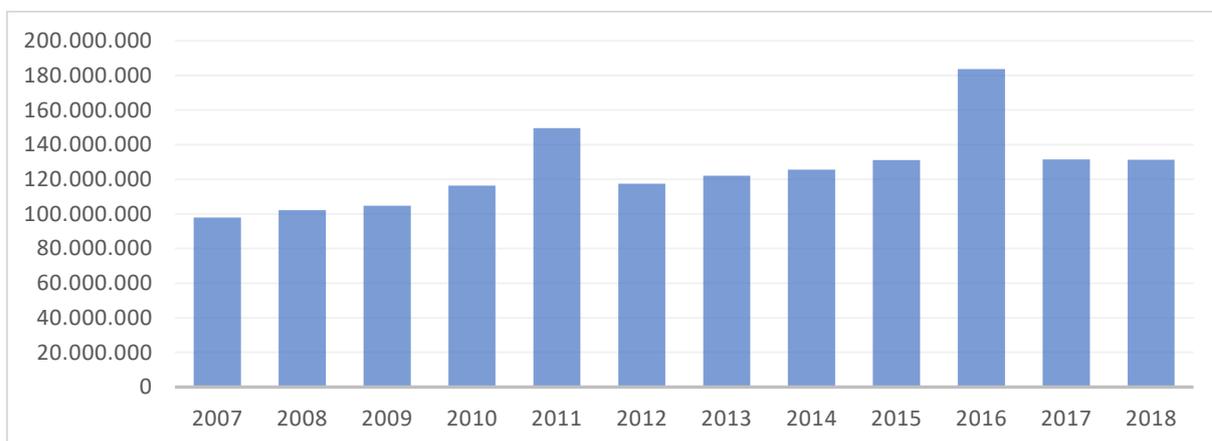


Figura 16: quantidade total de apresentações de produtos farmacêuticos com os insumos da IN 15/2009 e da IN 03/2013 entre 2007 e 2018.

Analisando-se separadamente os insumos da IN 15/2009 e os insumos da IN 03/2013, observa-se o mesmo comportamento do conjunto todo, sem evidência de uma ruptura da tendência após os prazos de vigência da respectiva IN, conforme figura abaixo.

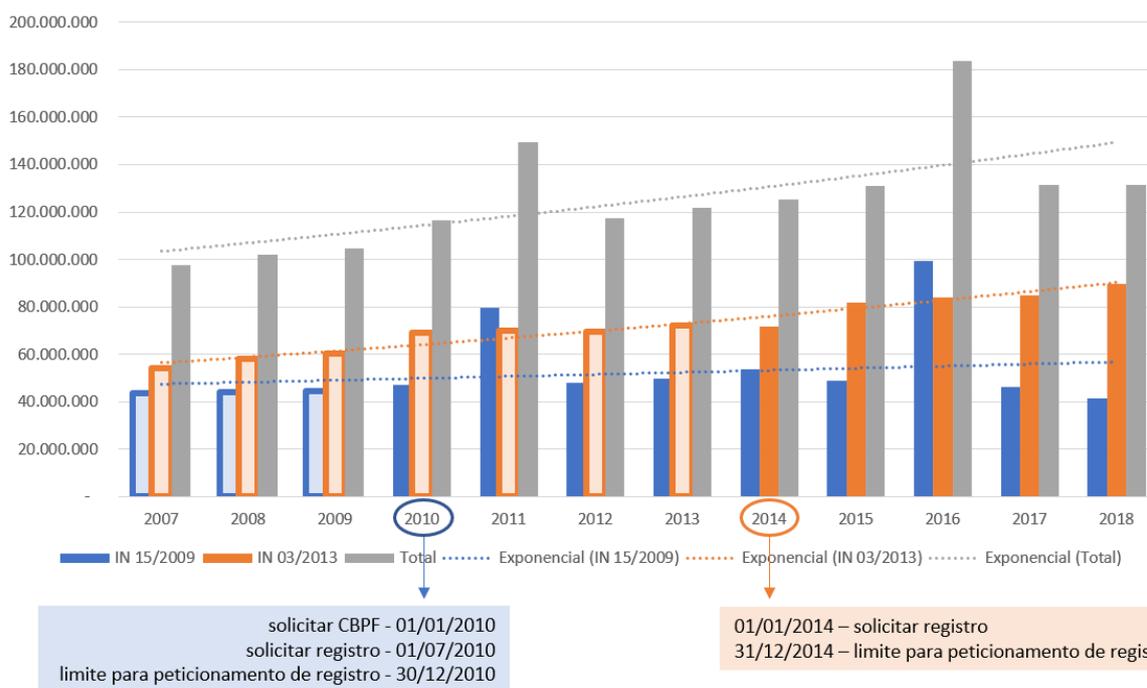


Figura 17: quantidade total e separada de apresentações de produtos farmacêuticos com os insumos da IN 15/2009 e da IN 03/2013 entre 2007 e 2018 com linhas de tendência exponencial e prazos de vigências das INs

3. Conclusão

Assim, após análises dos modelos e dos possíveis impactos, a **área técnica de registro** opta por sugerir a adoção da **Opção A-02: Novo marco regulatório** tendo em vista o ganho de eficiência administrativa e o alinhamento internacional do modelo. Melhorias poderiam ser feitas para evoluir o modelo atual, mas o mesmo ainda esbarraria (a) na convergência regulatória internacional, (b) no descompasso entre as normas de registro de IFA e de medicamento, (c) no modelo processual de múltiplas submissões semelhantes, com possibilidade de desviar a atenção da área de problemas técnicos para problemas burocráticos de conferência e gerenciamento documental, e (d) no fluxo de comunicação truncado com a farmoquímica.

O modelo está alinhado com o utilizado por autoridades de referência como o EDQM e a OMS (ver **Contexto Internacional** item 2.1), porém com características que se adequem ao modelo vigente de registro de medicamento, de inspeção de IFA e à estrutura organizacional da Agência:

- Em relação ao formato e requisitos técnicos, propõe-se a adoção dos guias ICH.
- Em relação ao procedimento de submissão, o modelo proposto tem elementos do procedimento de dossiê único, *Master File* e de certificação:

- Em regra, a primeira submissão de um DIFA será realizada pelo procedimento de dossiê único ou *Master File*, a depender da classe do medicamento (novo ou genérico/similar, respectivamente). Subsidiariamente, prevê-se a possibilidade de o detentor do DIFA atuar como solicitante, ou seja, submeter o DIFA de forma completamente desvinculada de processos de medicamento (procedimento de certificação). Optou-se por dar prioridade aos DIFAs submetidos de forma vinculada ao medicamento em decorrência dos prazos estabelecidos pela Lei nº 13.411/2016.
- Após a análise inicial do DIFA, independentemente do procedimento inicial (dossiê único, *Master File* ou certificação), o gerenciamento do ciclo de vida se dará pelo procedimento de certificação, com a emissão da CADIFA. Dessa forma, há um procedimento único para gerenciamento do ciclo de vida. Ou seja, mudanças associadas ao IFA são protocoladas pelo detentor do DIFA. Em um segundo momento, somente nos casos em que houver alteração da CADIFA, o detentor do registro do medicamento protocola a petição de pós-registro relacionada.

Na visão da área técnica, é o modelo que consegue trazer mais ganhos para a regulação de IFA, pois possibilita: uma maior proximidade com o fabricante de IFA, uma melhor interação com a normativa de registro de medicamento e uma maior eficiência na análise da documentação, sem falar no alinhamento técnico internacional e na regulamentação do ciclo de vida do IFA.

No que se refere a questão da certificação das empresas fabricantes de IFA, a **área técnica de inspeção** sugere a adoção da **Opção B-03 – Concessão de CBPF para todos os fabricantes de IFA, com inspeção baseada em avaliação de risco ou mediante avaliação de autoridades reguladoras equivalentes** por entender que esse modelo é capaz de garantir que empresas fabricantes de IFA sejam monitoradas pela Anvisa ou por outra autoridade equivalente, garantindo a mitigação dos riscos sanitários, sem necessariamente implicar em inspeções *in loco*. Assim, garante-se que a área técnica tenha capacidade operacional para realizar as inspeções que se fizerem necessárias, sem a geração de filas de análises que impactem negativamente nos processos de DIFAs.

Esse modelo também garante o financiamento do programa de inspeções, por meio do pagamento da TFVS. Esse custeio será utilizado não apenas para pagamento de diárias e passagens para as inspeções *in loco* que se fizerem necessárias, mas também para o monitoramento e fiscalização de todas as empresas, que poderão ser objeto de ação da Anvisa e SNVS a qualquer tempo.

Considerando a inexistência de registro para medicamentos manipulados, optou-se por nesse momento não requisitar nessa proposta a submissão do DIFA para IFA utilizado por outros atores que não a indústria farmacêutica (por exemplo, importadores, distribuidores, fracionadores e farmácias de manipulação). Trata-se de um mercado específico, que necessita de um estudo mais aprofundado para a proposição de um modelo de regulação. Entende-se que esse modelo deva abarcar mais aspectos do mercado e envolver apenas o IFA agora poderia gerar uma ruptura do modelo regulatório vigente.

Hoje o mercado já conta com a RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006, o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, e a RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.

Após extensa discussão do tema, as áreas de registro e inspeção promoveram alterações nas suas propostas, de modo que ambas as iniciativas se concretizarão em regulamentos absolutamente complementares e harmonizados. O trabalho promoverá uma forte conexão entre as duas áreas, contemplando de forma holística os riscos sanitários envolvidos na fabricação de IFAs, e, conseqüentemente, de medicamentos.

Isso certamente se traduzirá num elevado controle sanitário, racionalmente desenhado, dinâmico e focado em risco, com benefícios claros para a saúde da população.

Brasília, 31 de julho de 2019.

Referências

1. BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. 21/12/1973.
2. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. 18/11/2009.
3. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. 09/12/2014.

4. BNDES. Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas. Complexo Industrial da Saúde. BNDES Setorial 41, p. 1-36. Março de 2015.
5. BUMPAS, J.; BETSCH, E. Exploratory Study on Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing for Essential. 2009.
6. ABIQUIFI. Análise de Impacto Regulatório para Consulta Pública Referente a Publicação de RDC Atinente à Regulamentação da Produção, Importação e Comercialização de Insumos Farmacêuticos Ativos – IFA's. 2019.
7. BRASIL. Lei nº 6.360, DE 23 DE SETEMBRO DE 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. 24/09/1976.
8. 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. 27/01/1999.
9. ANVISA. Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. 19/11/1999.
10. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 10, de 2 de janeiro de 2001. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. 15/01/2001.
11. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 84, de 19 de março de 2002. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. 20/03/2002.
12. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 157, de 31 de maio de 2002. Estabelecer os requisitos para o registro de medicamentos similares. 07/06/2002.
13. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. 19/09/2003.
14. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. 12/08/2003.
15. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. 02/06/2003.
16. ANVISA. RESOLUÇÃO – RE nº 893, de 29 de maio de 2003. Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos. 07/11/2003.
17. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 16, de 02 de março de 2007. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. 05/03/2007.
18. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. 05/03/2007.
19. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e

- cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. 07/10/2009.
20. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. 13/10/2014.
 21. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. 11/04/2016.
 22. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. 29/01/2018.
 23. ICH. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1). Quality Overall Summary Of Module 2. Module 3 : Quality. 12/09/2002.
 24. ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 30, de 15 de maio de 2008. Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. 16/05/2008.
 25. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005. Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos. 19/09/2005.
 26. ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005. Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos. 26/09/2005.
 27. ANVISA. Relatório Inspeção Internacional de Fabricantes de Insumos Farmacêuticos Ativos. 21/12/2012.
 28. ANVISA. Instrução Normativa nº 15, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao qual as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos devem ajustar-se. 18/11/2009.
 29. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. 10/08/2012.
 30. ANVISA. Instrução Normativa nº 3, de 28 de junho de 2013. Dispõe sobre os prazos e o cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução da Diretoria

- Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao quais as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos e os medicamentos e seus intermediários que os contenham devem ajustar-se. 01/06/2013.
31. ANVISA. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN nº 14, de 09 de dezembro de 2016. Dispõe sobre a regularidade de uso dos insumos farmacêuticos ativos dispostos na Instrução Normativa nº 3 de 28/06/2013. 13/12/2016.
 32. ZANGIROLANI et al. Hipertensão arterial autorreferida em adultos residentes em Campinas, São Paulo, Brasil: prevalência, fatores associados e práticas de controle em estudo de base populacional. Ciênc. saúde coletiva vol.23 no.4 Rio de Janeiro abr. 2018
 33. EDQM. Implementation of ICH Q3D in the Certification Procedure. Julho de 2018.
 34. WHO. Use of ICH Q3D Guideline in the Assessment of APIMFs. 25/01/2019.
 35. EMA. Guideline on Active Substance Master File Procedure. 01/10/2012.
 36. EDQM. Active Substance Master File (ASMF) worksharing procedure. Apresentação de setembro de 2017.
 37. EMA. The worksharing procedure for the assessment of Active Substance Master File (ASMF). Abril de 2018.
 38. HARRIS, Gardiner. Heparin Contamination May Have Been Deliberate, F.D.A. Says. 30/04/2018 (Disponível em: <https://www.nytimes.com/2008/04/30/health/policy/30heparin.html>. Acessado em 31/03/2019).
 39. GUIA DA FARMÁCIA. A indústria Farmacêutica em foco. 15/06/2018 (Disponível em: <https://guiadafarmacia.com.br/materia/a-industria-farmaceutica-em-foco/>. Acessado em 31/03/2019).
 40. ANVISA. Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017. 2018.
 41. CGEE. Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira. 2017.
 42. BRASIL. Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. 07/10/2003.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Relatório de Mapeamento de Impactos – REMAI

Assunto da Regulamentação: Revisão da RDC 57/2009, que trata do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e elaboração da proposta do programa de inspeções em boas práticas de fabricação em estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos internacionais por meio de avaliação de risco.

Processo: 25351.423187/2014-10 e 25351.106243/2015-82

Área Responsável pela Proposta: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Diretor-Presidente

William Dib

Diretores

Alessandra Bastos Soares

Fernando Mendes Garcia Neto

Renato Alencar Porto

Área Responsável pelas Informações:

Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Área Responsável pelo Modelo e Estrutura do REMAI:

Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias - GGREG

Sumário

1. Considerações Metodológicas:.....	50
2. Problema Regulatório	50
2.1. Descrição do Problema:	50
2.2. Abrangência do Problema:	51
2.3. Descrição das causas raízes sobre as quais a Anvisa pode atuar:	51
2.4. Enfrentamento do problema em outros países:	51
3. Objetivos da Intervenção Regulatória:.....	51
4. Análise de Impacto da Proposta:.....	52
4.1. Proposta de atuação Regulatória:	52
5. Mapeamento de impactos:	52
5.1. Impactos para o Setor Regulado:	52
5.2. Impactos para a Anvisa:	54
5.3. Impactos para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS:	55
5.4. Impactos para o Cidadão:.....	56
5.5. Outros impactos:.....	58
6. Plano de Implantação da Proposta:.....	58
7. Monitoramento e avaliação:.....	58
APÊNDICE.....	59

1. Considerações Metodológicas:

A Análise de Impacto Regulatório (AIR) pode ser definida como um processo de gestão regulatória baseado em evidências, com foco em resultados, composto por um conjunto de ferramentas, procedimentos e métodos, consistentes e flexíveis, para instrução, coleta e análise de dados, destinado a subsidiar a tomada de decisão. Em termos práticos, a AIR se inicia com a identificação e análise do problema e definição dos objetivos pretendidos com as medidas regulatórias propostas, extraídas do Formulário de Iniciativa.

Este Relatório de Mapeamento de Impacto (REMAI) tem o objetivo de apresentar de forma estruturada, com metodologia reconhecida e com resultados conclusivos, o mapeamento de impactos de uma proposta de atuação da ANVISA em grupos potencialmente afetados – Setor Regulado, ANVISA, Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e Cidadão. Importante salientar que o REMAI avalia os impactos diretos relacionados a alguns indicadores⁴ representados pelo modelo e não pretende tratar exaustivamente todos os impactos diretos e indiretos esperados com a proposta. Seu propósito, portanto, é de auxiliar os tomadores de decisão em situações nas quais é necessário identificar prioridades, considerando, ao mesmo tempo, diversos aspectos.

O REMAI foi desenvolvido a partir de alguns conceitos e elementos do Método MACBETH (*Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique*) de Apoio Multicritério à Decisão (AMD). A AMD permite que a decisão seja pautada com base em critérios considerados relevantes para o problema em questão e o método MACBETH propõe a obtenção de escalas normalizadas e coerentes a partir de julgamentos semânticos que avaliam os diferentes graus de atratividade das alternativas e dos critérios utilizados na avaliação.

Após as escolhas dos descritores que melhor reflitam os impactos previstos pela proposta para cada critério avaliado, o modelo desenvolvido calcula escores, possibilitando a classificação dos impactos nos grupos afetados conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação do impacto nos grupos avaliados.

Classificação do Impacto	do	Descrição
Impacto Negativo		A proposta apresenta repercussão negativa para os agentes afetados. Espera-se que os agentes afetados ofereçam resistência à proposta.
Impacto Negativo Tolerável		A proposta apresenta repercussão negativa para os agentes afetados. Porém, espera-se que os agentes afetados não ofereçam resistência à proposta.
Sem Impacto		A proposta não apresenta impacto sobre o agente avaliado. Espera-se que os agentes avaliados sejam indiferentes à proposta.
Impacto Positivo		A proposta apresenta repercussão positiva para os agentes afetados. Espera-se que os agentes afetados apoiem a proposta.

A classificação do impacto sobre os agentes afetados permite a comparação de uma medida regulatória com o *Status Quo*⁵, bem como permite a identificação dos principais elementos da proposta que oferecem impactos à sociedade e, desta maneira, pode indicar medidas de mitigação.

O REMAI será preenchido com as informações prestadas no Formulário de Análise de Impacto Regulatório Nível 1. A área proponente escolhe as opções que melhor representam os impactos previstos pela proposta para cada critério avaliado. O resultado do Painel de Impactos reflete as opções selecionadas e justificadas pela área proponente. O item 2 deste relatório será preenchido com base nas informações prestadas pela área proponente no Formulário de Iniciativa.

2. Problema Regulatório

2.1. Descrição do Problema:

A experiência adquirida pela COIFA com o registro de IFA no Brasil que, somada a troca de conhecimento com outras autoridades regulatórias, proporcionou o seu amadurecimento técnico e processual. A área, em reunião

⁴ Os indicadores que compõem o modelo, bem como seus respectivos descritores, encontram-se no apêndice deste relatório.

⁵ A expressão *status quo* refere-se ao estado atual de uma situação. Representa a alternativa de “não agir” em uma situação regulatória.

com outras áreas da Agência que possuem relação direta com o tema (GRMED, GEPRE e COINS/GIMED), discutiu o cenário de IFA no Brasil e o modelo de regulação adotado atualmente, momento em que se chegaram a percepção de que o controle sanitário atual sobre IFA é deficiente (registro e inspeção de apenas 30 IFAs) e poderia expor a saúde da população a riscos relacionados à baixa qualidade do medicamento, podendo comprometer ainda a sua segurança e a sua eficácia. Devido a limitação de caracteres deste campo, favor consultar a Nota técnica conjunta das áreas, contida nos processos 25351.423187/2014-10 e 25351.106243/2015-82, para maiores informações sobre o cenário atual.

2.2. Abrangência do Problema:

Nacional

2.3. Descrição das causas raízes sobre as quais a Anvisa pode atuar:

- 1) O modelo não detecta os riscos associados a todos os IFAs, uma vez que só há registro e inspeção de BPF em 30 IFAs e seus sais, ésteres, hidratos;
- 2) Não há harmonização entre as normas atuais (RDC 200/2017 e RDC 73/2016 de medicamento e RDC 57/2009 de IFA) quanto aos requisitos técnicos de IFA exigidos;
- 3) As normas de medicamento (registro e inspeção) não consideram o risco associado à baixa qualidade do IFA;
- 4) A regulamentação atual de IFA não prevê as ações a serem tomadas no registro de medicamento;
- 5) O instrumento de registro não é o mais adequado para regular o mercado de IFA;
- 6) Houve uma evolução da necessidade e da consideração de risco associado a IFA no cenário nacional e internacional;
- 7) Os processos administrativos de IFA e medicamentos não "conversam" entre si para a mitigação do risco;
- 8) Há uma lista de IFA estabelecida por IN que deve ser analisada pela COIFA e seus estabelecimentos fabricantes certificados pela COINS, em detrimento da análise de "moléculas problemas" que são identificadas por outras áreas;
- 9) A matriz de risco é complexa e ainda não foi idealizada: há riscos inerentes à molécula e riscos do processo produtivo.

2.4. Enfrentamento do problema em outros países:

A União Europeia e Estados Unidos possuem modelo de controle dos IFAs.

Devido à limitação de caracteres deste campo, favor consultar a Nota técnica conjunta das áreas, no item "contexto internacional", contida nos processos 25351.423187/2014-10 e 25351.106243/2015-82.

3. Objetivos da Intervenção Regulatória:

O objetivo geral da atuação regulatória é diminuir a exposição da população a riscos inerentes a IFAs de baixa qualidade, por meio da elevação do nível da regulação de IFA no Brasil, aumentando a qualidade e segurança dos medicamentos.

4. Análise de Impacto da Proposta:

4.1. Proposta de atuação Regulatória:

Acredita-se que os objetivos pretendidos podem ser alcançados por meio da elaboração de:

Tipo de Instrumento	Sim/Não	Justificativa
Instrumentos de orientação e informação	Não	Existe a necessidade de criação de obrigação às empresas, portanto, tais instrumentos não são adequados para solucionar o problema.
Guia	Não	Existe a necessidade de criação de obrigação às empresas, portanto, tal instrumento não é adequado para solucionar o problema.
Regulamentação	Sim	Existe a necessidade de criação de obrigação às empresas, portanto, tal instrumento é adequado para solucionar o problema.

Assim, os instrumento(s) regulatório(s) escolhido(s) para alcançar os objetivos pretendidos são:

RDC (duas normativas - uma para COIFA/GRMED e outra da COINS/GIMED) + Perguntas e Respostas

Tal escolha implicará em alteração ou revogação da(s) seguinte(s) norma vigente da Anvisa:

RDC 73/2016 e RDC 200/2017 (alteradas), RDC 57/2009, IN 15/2009 e IN 13/2013 (revogadas).

5. Mapeamento de impactos:

5.1. Impactos para o Setor Regulado:

Para fins desta análise entende-se por Setor Regulado: O setor regulado abarca toda a cadeia produtiva de medicamentos, desde o fabricante de IFA (farmoquímica) até fabricante do medicamento (farmacêutica) ou farmácia de manipulação, passando pelo importador, distribuidor e fracionador de IFA.

Para esta dimensão de análise, foram estabelecidos quatro indicadores para fins de avaliação dos impactos esperados da proposta sobre o Setor Regulado: Indicador de Prestação de Informações, Indicador de Obrigações para Exercício de Atividades, Indicador de Infraestrutura e Indicador de Recursos Humanos.

a) Indicador de Prestação de Informações (notificação, guarda de informações, documentação exigida, etc.):

No que se refere ao registro, as iniciativas irão reduzir o volume de envio de informações por parte do fabricante de IFA, pois o modelo processual de múltiplas submissões semelhantes será substituído por uma submissão centralizada. O DMF será enviado apenas uma vez, e analisado com uma abordagem harmonizada entre as áreas de registro e inspeção.

As empresas hoje já prestam informações relacionadas à requisitos técnicos do IFA contidas nas RDC 57/2009, RDC 200/2017 ou RDC 73/2016. No entanto, essas informações muitas vezes são submetidas em duplicidade pelo fabricante do IFA e pelo fabricante do medicamento. Com o novo modelo, apenas o fabricante do IFA irá submeter as informações e, portanto, haverá uma simplificação dos processos quanto à obrigação de produção, guarda e envio de informações à autoridade sanitária, ou obrigações de prestação de informações a terceiros.

No que se refere a certificação de Boas Práticas de fabricação, haverá ampliação no envio de informações à Anvisa, que hoje ocorre apenas para os 30 IFAs (e seus sais, etc) que são inspecionados pela Anvisa. A proposta apresentada contemplada o peticionado de CBPF para todas as empresas solicitantes de DIFA.

Dois descritores foram marcados para este indicador: *Simplifica os processos quanto à obrigação de produção, guarda, e envio de informações à autoridade sanitária, ou obrigações de prestação de informações a terceiros.* - *Amplia obrigações já existentes de produção, guarda, e envio de informações à autoridade sanitária, ou a terceiros.*

b) Obrigações para o Exercício de Atividades (licenças, concessões, permissões ou autorizações):

A substituição do modelo de registro de IFA pela carta de aceitação CADIFA tanto elimina quanto cria novas obrigações. Há eliminação da figura do registro sanitário do IFA, que é substituída pelo DIFA, No que se refere ao peticionamento de CBPF para todas as empresas, cria obrigações, pois atualmente o CBPF era obrigatório apenas às listas das INs 13 e 15, e a nova proposta dará tratamento isonômico a todos os IFAs. No entanto, as áreas entendem que o saldo final é positivo, tendo em vista que haverá ganho de eficiência no controle sanitário e redução a exposição da população a riscos desnecessários.

Dois descritores foram marcados para este indicador: *Elimina todas as obrigações impostas pela ANVISA e relacionadas ao exercício de atividades tais como licenças, concessões, permissões ou autorizações. - Cria novas obrigações relacionadas ao exercício de atividades as quais necessitam de manifestação da Anvisa com potencial de conclusão em até 6 meses.*

c) Infraestrutura:

Os requerimentos relacionados à infraestrutura permanecem os mesmos, uma vez que por meio de ambas as iniciativas se altera somente o procedimento de peticionamento.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera a necessidade de infraestrutura específica para atendimento do regulamento.*

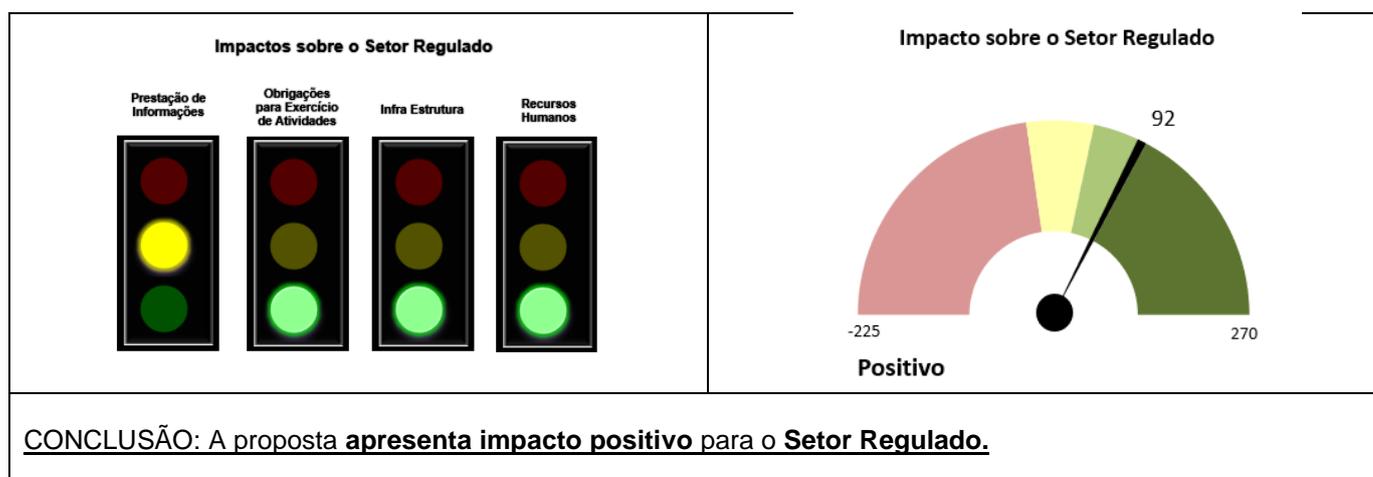
d) Recursos Humanos:

A revogação do modelo de registro de IFA e a necessidade de CADIFA, bem como da necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFA, reduzirá a necessidade de alocação de recursos humanos, uma vez que a quantidade de documentação que hoje é protocolada em múltiplos processos de registro, será condensada em apenas 1 pedido de CADIFA. No que se refere a diminuição do quadro de empregados, não temos como avaliar esse ponto.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Diminui a necessidade de alocação de RH no desenvolvimento de atividades relacionadas ao cumprimento da regulamentação, sem diminuição do quadro de empregados.*

Para facilitar a visualização do Impacto Regulatório obtido pela análise dentro das faixas de escores da dimensão estudada, foi construído um painel o qual representa graficamente o *locus* do impacto da proposta normativa sobre as empresas e um semáforo de visualização que representa os impactos por indicador.

Tabela 2: Painel de Impactos sobre o Setor Regulado



5.2. Impactos para a Anvisa:

Para esta dimensão de análise, foram estabelecidos quatro indicadores para fins de avaliação dos impactos esperados da proposta sobre a Anvisa: Indicador de Despesas Gerais, Indicador de Infraestrutura, Indicador de Recursos Humanos e Indicador de Arrecadação.

a) Custos ou despesas gerais (diárias, passagens e/ou despesas de custeio):

O novo modelo de controle sanitário de IFA, que agrega o registro, a certificação e o monitoramento de tais substâncias pode gerar aumento na necessidade de passagens e diárias e despesas de custeio. No entanto, avalia-se que tal despesa será compensada pelo pagamento de taxas por parte das empresas a serem certificadas, além da evidente melhoria na qualidade dos medicamentos oferecidos à população. Foi estimado um aumento de cerca de 58 inspeções ao ano. Devido a limitação de caracteres deste campo, favor consultar a Nota técnica conjunta das áreas, contida nos processos 25351.423187/2014-10 e 25351.106243/2015-82, para maiores informações.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Há tendência de aumentar a necessidade de diárias, passagens e/ou Despesas de Custeio.*

b) Infraestrutura de TI:

A alteração do controle sanitário de IFA pela área de registro cria tendência de diminuir a necessidade de infraestrutura TI (software, hardware ou qualquer outra estrutura diretamente relacionada a TI). O processo único para cada fabricante de IFA, bem como o protocolo de DMF único para avaliação de ambas as áreas de registro e fiscalização, diminui o número de processos para gerenciamento pelo setor. Ainda, a necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs não cria tendência de alterar a necessidade de infraestrutura TI. As necessidades atuais atenderiam a expansão do modelo.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Há tendência de diminuir a necessidade de infraestrutura TI (software, hardware ou qualquer outra estrutura diretamente relacionada a TI).*

c) Infraestrutura física (exceto TI):

A alteração do controle sanitário de IFA pela área de registro, bem como a necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs não tem potencial de provocar alteração de infraestrutura física.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não há tendência de alterar a necessidade de infraestrutura física (exceto TI).*

d) Recursos Humanos:

Com relação à Coifa, esta atualmente já centraliza boa parte das análises de IFA na GGMed e a necessidade de 1 ou 2 servidores já é atual e atenderia a alteração no modelo.

A necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs não altera a necessidade de RH para as atividades relacionadas a fiscalização e monitoramento das ações decorrentes da regulação. Os recursos humanos atuais atenderiam a expansão do modelo, pois dispomos de 65 inspetores capacitados na GGfIS, além de 63 inspetores externos (de outras áreas da Anvisa) e inspetores do SNVS. A GGfIS possui capacidade operacional de arcar com 58 potenciais novas inspeções ao ano. Devido a limitação de caracteres deste campo, favor consultar a Nota técnica conjunta das áreas, contida nos processos 25351.423187/2014-10 e 25351.106243/2015-82, para maiores informações.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera a necessidade de RH para as atividades relacionadas a fiscalização e monitoramento das ações decorrentes da regulação.*

e) Arrecadação:

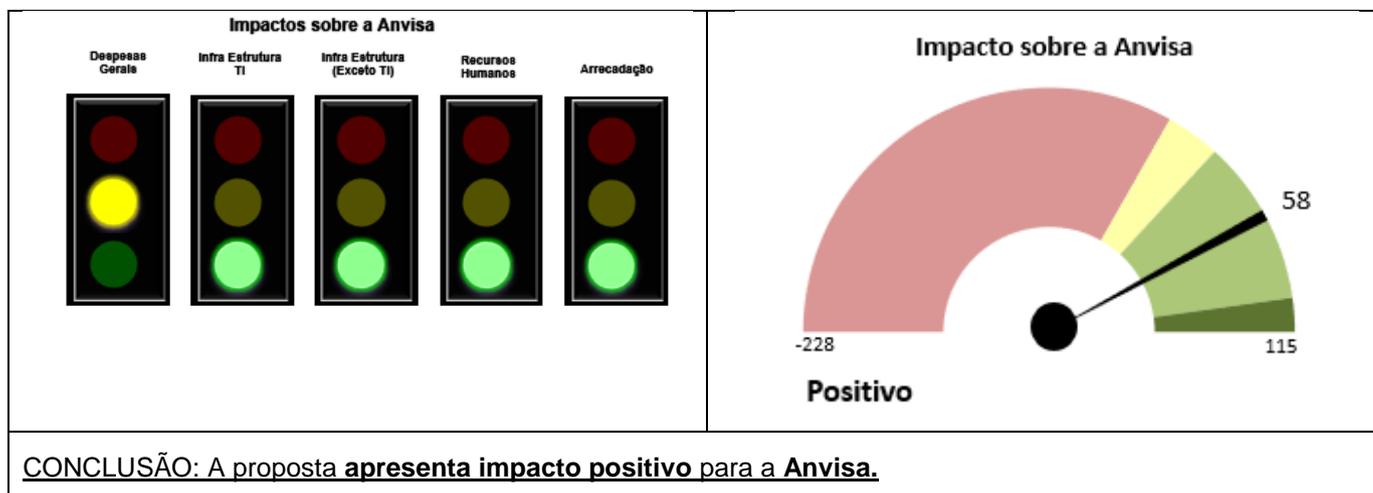
As atividades de registro de IFA são isentas de taxa, portanto a alteração do controle sanitário de IFA pela área de registro não cria tendência de alterar a arrecadação de taxas.

A solicitação de CBPF requer o pagamento de taxa, portanto a necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs cria tendência de aumentar a arrecadação de taxas. Além disso, a proposta da área de registro prevê a necessidade de inspeção em apenas cerca de 14% das empresas que irão peticionar o CBPF. Devido a limitação de caracteres deste campo, favor consultar a Nota técnica conjunta das áreas, contida nos processos 25351.423187/2014-10 e 25351.106243/2015-82, para maiores informações.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Há tendência de aumentar a arrecadação de taxas.*

Para facilitar a visualização do Impacto Regulatório obtido pela análise dentro das faixas de escores da dimensão estudada, foi construído um painel o qual representa graficamente o *locus* do impacto da proposta normativa sobre a Anvisa e um semáforo de visualização que representa os impactos por indicador.

Tabela 3: Painel de Impactos sobre a Anvisa



5.3. Impactos para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS:

Para esta dimensão de análise, foram estabelecidos quatro indicadores para fins de avaliação dos impactos esperados da proposta sobre os demais entes do SNVS: Indicador de Despesas Gerais, Indicador de Infraestrutura e Indicador de Recursos Humanos.

a) Custos ou despesas gerais (despesas com diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e de manutenção):

As atividades de análise de DIFA são realizadas pela Anvisa, não impactam no SNVS. Em relação às inspeções, o SNVS já executa todas as inspeções em território nacional em conjunto com a Anvisa (atualmente, por força da RDC 207/2018, a Anvisa é a responsável pelas inspeções nacionais dos fabricantes dos IFAs nacionais). Para os IFAs internacionais, trata-se de competência da Anvisa, não impactando no SNVS.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera a despesa com diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e gastos com obras de conservação.*

b) Infraestrutura:

As atividades de análise de DIFA são realizadas pela Anvisa, não impactam no SNVS. Em relação às inspeções, o SNVS já executa todas as inspeções em território nacional em conjunto com a Anvisa (atualmente, por força da RDC 207/2018, a Anvisa é a responsável pelas inspeções nacionais dos fabricantes dos IFAs nacionais). Para os IFAs internacionais, trata-se de competência da Anvisa, não impactando no SNVS.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera a necessidade de infraestrutura específica para atendimento do regulamento.*

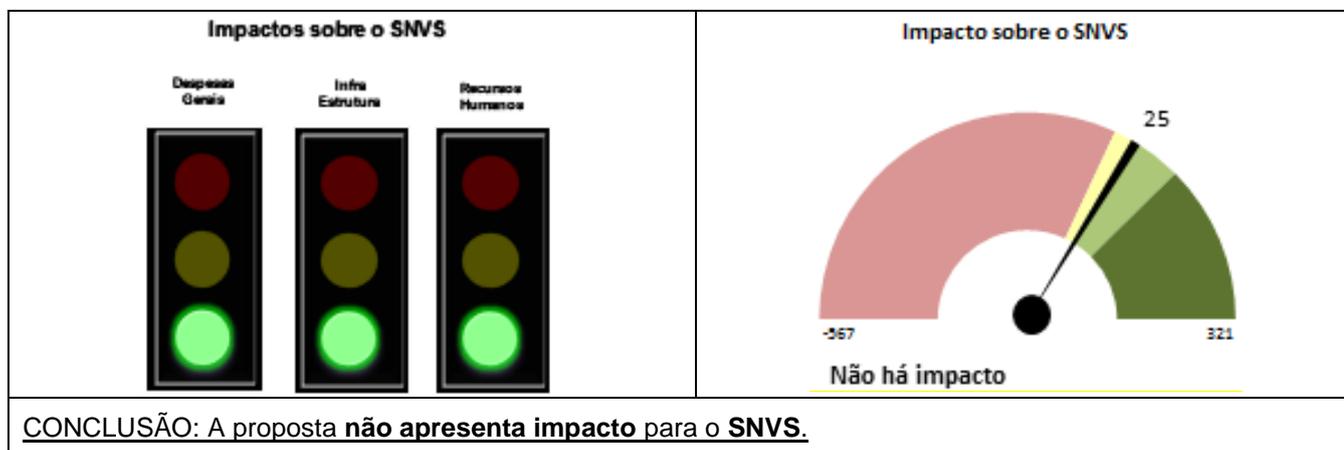
c) Recursos Humanos:

As atividades de análise de DIFA são realizadas pela Anvisa, não impactam no SNVS. Em relação às inspeções, o SNVS já executa todas as inspeções em território nacional em conjunto com a Anvisa (atualmente, por força da RDC 207/2018, a Anvisa é a responsável pelas inspeções nacionais dos fabricantes dos IFAs nacionais). Para os IFAs internacionais, trata-se de competência da Anvisa, não impactando no SNVS.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera a necessidade de RH para as atividades relacionadas a fiscalização e monitoramento das ações decorrentes da regulação.*

Para facilitar a visualização do Impacto Regulatório obtido pela análise dentro das faixas de escores da dimensão estudada, foi construído um painel o qual representa graficamente o *locus* do impacto da proposta normativa sobre o SNVS e um semáforo de visualização que representa os impactos por indicador.

Tabela 4: Painel de Impactos sobre o SNVS



5.4. Impactos para o Cidadão:

Para esta dimensão de análise, foram estabelecidos quatro indicadores para fins de avaliação dos impactos esperados da proposta sobre o cidadão: Indicador de Disponibilidade, Indicador de Nível de Informação, Indicador de Rotina, Indicador de Preços e Indicador de Risco Sanitário.

a) Disponibilidade e variedade de bens e serviços:

A alteração do controle sanitário de IFA pela área de registro e a necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs não altera a disponibilidade e variedade de bens e serviços para os cidadãos.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera a disponibilidade e variedade de bens e serviços para os cidadãos.*

b) Nível de Informação disponível ao cidadão:

As propostas normativas não implicam em alterações relacionados a esse aspecto.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera o nível de informação para os bens e serviços disponíveis para o cidadão.*

c) Rotina para ter acesso a bens e serviços:

A alteração do controle sanitário de IFA pela área de registro e a necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs não alteram a rotina (procedimento de consumo do bem ou do objeto avaliado, ou seja, as possíveis facilidades ou dificuldades criadas pela atuação regulatória para o ato de consumir) do cidadão.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Não altera a rotina.*

d) Preços de bens e serviços:

A alteração do controle sanitário de IFA pela área de registro e necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs têm potencial para aumentar os preços de bens e serviços para os cidadãos. Uma vez que os IFAs de qualidade inferior não atendem a requerimentos técnicos de qualidade, geralmente apresentam preço mais baixo. No entanto, a CMED exerce controle de preços de medicamentos à população. Ademais, o aumento de requisitos técnicos para a utilização de IFAs no Brasil vem acompanhado da diminuição ou eliminação a exposição da população à evento danoso não catastrófico, por isso, entende-se que o custo-benefício é favorável.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Tem potencial para aumentar os preços de bens e serviços para os cidadãos.*

e) Risco Sanitário envolvido no acesso a bens e serviços:

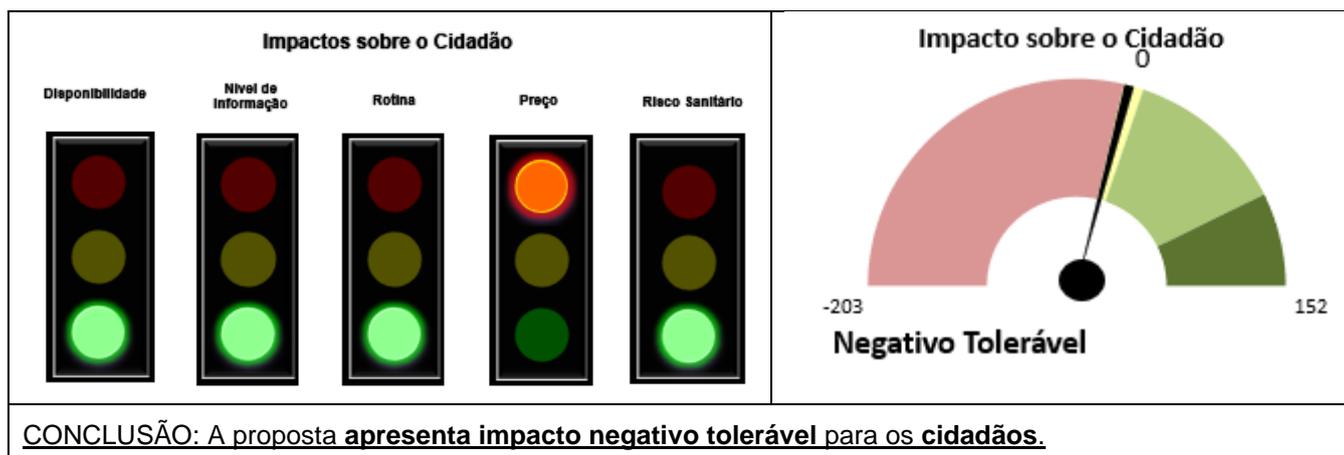
A alteração do controle sanitário de IFA pela área de registro e a necessidade de CBPF para todos os fabricantes de IFAs têm potencial para aumentar os preços de bens e serviços para os cidadãos, o que pode refletir em redução de acesso. No entanto, uma vez que o SUS oferta tratamento a todos os cidadãos, avalia-se que o impacto residiria em possível aumento de despesas nas compras públicas. Tal impacto tem potencial de ser mitigado pelo poder de negociação detido pelo Ministério da Saúde em suas compras, pois a maioria delas é realizada de forma centralizada, favorecida pela economia de escala.

Além disso, entende-se que o aumento de requisitos técnicos para a utilização de IFAs no Brasil vem acompanhado da diminuição ou eliminação a exposição da população à evento danoso não catastrófico. Tais eventos podem gerar custos à saúde pública muito superiores aos gastos com eventuais aumentos de preço de medicamento. As consequências de consumo de medicamentos com IFAs de baixa qualidade podem gerar gastos com tratamentos adicionais, internações, bem como prejuízo à economia do país por afastamentos de trabalhadores de seus postos em virtude de doenças. Assim, entende-se que o custo-benefício é favorável.

Desta forma, o descritor que melhor reflete os efeitos da proposta para este indicador é: *Diminui/Elimina a exposição da população à evento danoso não catastrófico.*

Para facilitar a visualização do Impacto Regulatório obtido pela análise dentro das faixas de escores da dimensão estudada, foi construído um painel o qual representa graficamente o *locus* do impacto da proposta normativa sobre os cidadãos e um semáforo de visualização que representa os impactos por indicador.

Tabela 5: Painel de Impactos sobre os Cidadãos



5.5. Outros impactos:

A proposta tem o potencial de impactar:	Sim/Não	Efeitos Positivos:	Efeitos Negativos:
Micro e pequenas empresas?	não	-	-
Sistema Único de Saúde?	sim	Redução de gastos no tratamento de eventos relacionados a má qualidade de medicamentos (intoxicações, reações adversas, inefetividade terapêutica, contaminações).	Possível encarecimento de alguns medicamentos, caso o controle de preços exercido pela CMED não seja eficaz, conforme descrito anteriormente no item relacionado ao impacto aos cidadãos.
Populações vulneráveis?	não	-	-
Outros órgãos da administração pública?	não	-	-
Políticas públicas?	não	-	-
Comércio Exterior?	sim	Redução de importações de insumos de baixa qualidade, oriundos de países considerados "não regulados" no que tange à vigilância sanitária. Fortalecimento da indústria farmacêutica nacional, com aumento da competitividade.	Não se vislumbram efeitos negativos para o comércio exterior.
Meio ambiente?	não	-	-
Outros grupos?	não	-	-

6. Plano de Implantação da Proposta:

A aplicação para os IFAS já submetidos a registro e obrigatoriedade para CBPF terá aplicação imediata. para todos os demais, haverá prazo de 3 anos (36 meses).

O prazo foi negociado em discussão no GT que trata do tema.

7. Monitoramento e avaliação:

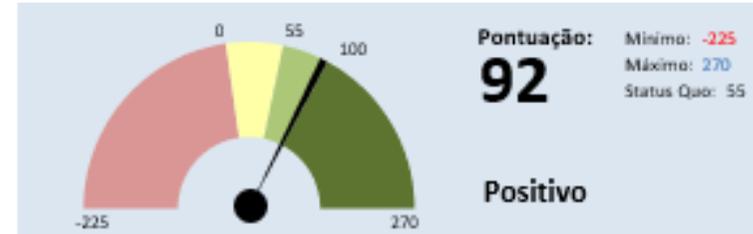
Indicador: Número de petições de CADIFA

Número de concessões de CBPF por cada via de certificação (inspeção, reconhecimento de relatório de outra autoridade de referência, avaliação de risco)

APÊNDICE Painel de Impactos

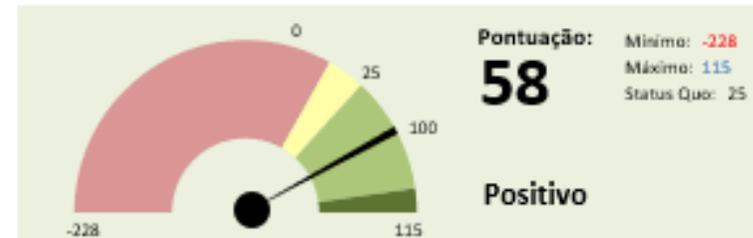
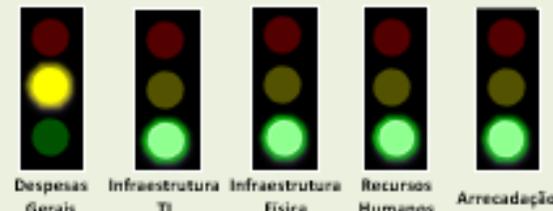
SETOR REGULADO

Nesta dimensão avaliam-se os efeitos da proposta de atuação regulatória sobre as empresas (Setor Regulado).



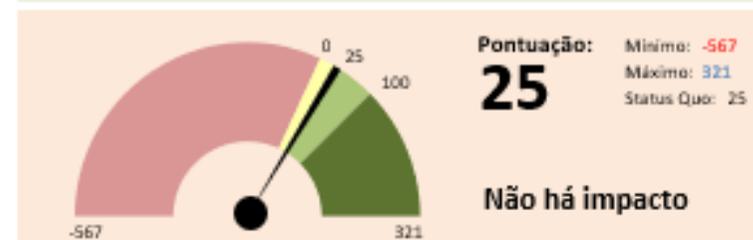
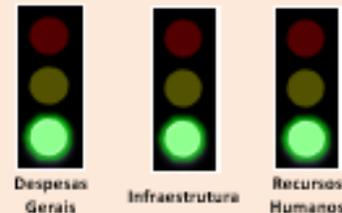
ANVISA

Nesta dimensão avaliam-se os efeitos da proposta de atuação regulatória sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).



SNVS*

Nesta dimensão avaliam-se os efeitos da proposta de atuação regulatória sobre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), exceto Anvisa.



CIDADÃO

Nesta dimensão de análise, avaliam-se os efeitos da proposta de atuação regulatória sobre os cidadãos.

