

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VARLEY DIAS SOUSA

TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NA CADEIA DE CONTROLE DOS
MEDICAMENTOS: REGULAÇÃO E INSTITUCIONALIZAÇÃO NO BRASIL

BRASÍLIA

2017

VARLEY DIAS SOUSA

TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NA CADEIA DE CONTROLE DOS
MEDICAMENTOS: REGULAÇÃO E INSTITUCIONALIZAÇÃO NO BRASIL

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Fármacos, medicamentos e cosméticos. Linha de Pesquisa: Desenvolvimento e qualidade de produtos e serviços farmacêuticos.

Orientadora: Prof. Dra. Dâmaris Silveira.

BRASÍLIA

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados fornecidos pelo autor

Dias Sousa, Varley
DSO725 t Transparência regulatória na cadeia de controle
dos medicamentos: regulação e institucionalização no
Brasil / Varley Dias Sousa; orientador Dâmaris
Silveira. -- Brasília, 2017.
356 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências
Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2017.

1. Transparência Regulatória. 2. Medicamentos. 3.
Regulação. 4. Anvisa. 5. Acesso. I. Silveira,
Dâmaris, orient. II. Título.

VARLEY DIAS SOUSA

TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NA CADEIA DE CONTROLE DOS
MEDICAMENTOS: REGULAÇÃO E INSTITUCIONALIZAÇÃO NO BRASIL

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Fármacos, medicamentos e cosméticos. Linha de Pesquisa: Desenvolvimento e qualidade de produtos e serviços farmacêuticos.

Aprovada em 17 de fevereiro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Dâmaris Silveira (presidente)
Universidade de Brasília – UnB

Dr. Pedro Ivo Sebba Ramalho
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

Prof. Dra. Janeth de Oliveira Silva Naves
Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dra. Carolina Fracalossi Redigueri
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

Prof. Dr. José Maria Prieto Garcia
University College of London

Prof. Dra. Pérola de Oliveira Magalhães (suplente)
Universidade de Brasília - UnB

Dedico este trabalho à Da. Rosa Dias Sousa, minha mãe, que com limitados conhecimentos (iletrada), escassos recursos e elevada sabedoria perpassou paradigmas e direcionou-me ao caminho dos estudos, e cujos primos ensinamentos moldam e calcam meus passos nas trilhas da existência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Pai, Walcy, pelos ensinamentos de trabalho duro e responsabilidade.

A minha esposa, Patrícia, pelo companheirismo, compreensão, paciência e amor incondicionais.

Aos meus filhos, Letícia, Lucas e Vitor; afilhados, Gabriel e Bias; e sobrinhos, Saulo, Samara, Mateus e Gabriel, pela inspiração em contribuir para construção de um futuro mais próspero para todos.

Aos meus irmãos, Valter, pela confiança incondicional e carinho fraternal, Ivonete, pelo carinho e exemplo de luta e superação e Cida, pela alegria e força exemplar.

À Nádia, João, Herondina, Iza e Paulo pelo apoio permanente.

Aos colegas da Anvisa: Meiruze Sousa Freitas, Pedro Ivo Sebba Ramalho, Daniela Martins Ferreira e Andrea Renata Cornelio Geyer, pelo apoio e experiências compartilhadas.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo apoio institucional e adequada recepção das propostas.

À orientadora, Profa. Dra. Dâmaris Silveira, e membros da banca examinadora, pela valiosa contribuição na produção deste trabalho, apoio constante e partilha do saber.

“O conhecimento e a informação são os recursos estratégicos para o desenvolvimento de qualquer país” (Peter Drucker)

“Faça o que você sempre fez e você terá sempre o mesmo resultado” (Sue Knight)

RESUMO

SOUSA, Varley Dias. **Transparência regulatória na cadeia de controle dos medicamentos**: regulação e institucionalização no Brasil. Brasília, 2017. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

Transparência Regulatória é a publicidade dos dados, processos e fluxos em âmbito regulatório, no limite da viabilidade e pertinência legal, sendo um atributo fundamental de uma Autoridade Reguladora de Referência. Neste sentido, este trabalho avalia os aspectos proeminentes e relevantes deste tema aplicados à cadeia de regulação dos medicamentos de uso humano (desenvolvimento, registro e pós-registro). Para tanto, foi utilizada uma abordagem exploratória qualitativa e descritiva, empregando técnica de análise documental para uma análise de impacto regulatório. Foram considerados os riscos e benefícios da publicização de informações da cadeia de regulação dos medicamentos contemplando a implicação e o envolvimento de múltiplos atores (profissionais de saúde, reguladores, indústria, comunidade e acadêmicos); também chamada de Análise de Impacto Regulatório (AIR). Foram destacados os aspectos legais, sociais, técnicos e éticos envolvidos no processo de publicização de dados, tais como: limites de acesso, confidencialidade de informações comerciais e direitos patentários, privacidade de voluntários de pesquisa e sistematização de mecanismos e ferramentas de publicização. Ainda, as perspectivas de desenvolvimento, regulação, regulamentação, institucionalização e expansão de política de transparência regulatória foram descritas, contextualizando-as com experiências norte americanas, sul americanas e europeias, destacando processos de cooperação e colaboração interagências com foco nos programas harmonização e de convergência regulatória. Estratégias técnicas e operacionais foram propostas, com o objetivo de aperfeiçoar e fomentar o fortalecimento do sistema de saúde pública no Brasil, por meio do estabelecimento de diretrizes objetivas, práticas, viáveis e avançadas de abertura, acesso, transparência no ambiente regulatório farmacêutico e compartilhamento de dados. A publicização das informações deve ser integral, ampla e proativa, assegurando sempre a proteção e sigilo de informações de sujeitos de pesquisa, assim como de dados considerados comercialmente confidenciais. Considerando o exposto, o modelo de Transparência Regulatória adotado no Brasil para a cadeia de controle dos medicamentos, apesar de demonstrar avanços, encontra-se insipiente e fragmentado, com abordagens predominantemente reativas, enviesadas e não harmonizadas, estando aquém do que se espera de uma Autoridade Reguladora de Referência. A uniformização documental, somada a sistemas de registro e bases de dados informatizadas e com linguagem padronizada devem ser capazes de se adequar aos diferentes públicos, desde leigos a expertos. A objetividade, tempestividade e agilidade, condizentes com a época presente, devem fazer parte do escopo de ações necessárias ao delineamento de uma política robusta e sustentável de convergência e transparência regulatória.

Palavras Chave: Transparência Regulatória. Compartilhamento de Dados. Harmonização. Medicamentos. Anvisa.

ABSTRACT

SOUSA, Varley Dias. **Regulatory transparency in medicines life-cycle**: regulation and institutionalization in Brazil. Brasília, 2017. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

Regulatory transparency is the publicity of data, procedures and flows in the regulatory field, within the limits of the feasibility and legal pertinence, being a fundamental attribute of a Regulatory Authority reliable. Thus, this study evaluates prominent and relevant aspects of this science applied to human medicines life-cycle (development, application, and post-approval). Therefore, this analysis employed a qualitative and descriptive exploratory approach, using a documentary review method. A regulatory impact assessment was carried out, taking into account the risks and benefits of publicizing information of medicines life-cycle, and the implication and involvement of multiple stakeholders (healthcare workers, regulators, industry, community, and academia). It has been highlighted the concern of legal, social, technical and ethical issues associated with the process of open data, such as access restrictions, confidentiality of commercial information and patent rights, research volunteer privacy and arrangement and establishment of mechanisms and tools of publicity. Perspectives of development, regulation, institutionalization and expansion of regulatory transparency policy are described, contextualizing them with North American, South American and European experiences, mainly co-operation and inter-agency collaboration focused on harmonization programs and regulatory convergence. Technical and operational strategies are proposed aiming to enhance and promote the strengthening of the Brazilian public health system through the establishment of objective, practical, feasible and innovative directives of openness, access, transparency in the pharmaceutical regulatory environment and data sharing. Publicizing information approach should be completeness, extensive and proactive, always safeguarding the protection and confidentiality of research subjects' information as well as data considered commercially confidential. Based on that, despite the improvements, the Brazilian model on Regulatory Transparency of medicines life-cycle is incipient and fragmented, with an approach meaning reactive, biased and non-harmonized, being below what is expected from a Reference Regulatory Agency. The documentary standardization, coupled with e-submissions systems and electronic databases, alongside standardized procedures should fit different audiences, from lay people to experts. Friendly language, promptness and nimbly characteristics, suitable to the present time, are part of the key actions to implement a robust and sustainable convergence and regulatory transparency policy.

Keywords: Regulatory transparency. Data Sharing. Harmonization. Medicines. Anvisa.

RESUMEN

SOUSA, Varley Dias. **Transparencia regulatoria en la cadena de control de los medicamentos**: reglamentación e institucionalización en Brasil. Brasília, 2017. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

La transparencia Regulatoria es la publicidad datos, procesos y flujos del marco regulatorio con veracidad y dentro de los límites jurídicos factibles, lo cual es uno de los atributos fundamentales que debe caracterizar a una autoridad reguladora fiable. Por esta razón, la dirección de este estudio consistió en evaluar los aspectos señalados y dirigirlo a todas las etapas de la cadena de control de medicamentos de uso humano (su desarrollo, autorización y post comercialización) Este es entonces un estudio de tipo exploratorio cualitativo y descriptivo, utilizando la técnica de análisis de documentos. Se realizó un análisis de impacto regulatorio considerando los riesgos y beneficios de la publicidad de la información de la cadena de control de los medicamentos, contempló también la implicancia y participación de las entidades interesadas (profesionales de la salud, reguladores, de la industria farmacéutica, de académicos y de la comunidad) también llamada de Análisis de Impacto Regulatorio (AIR). En este estudio se destaca el análisis de aspectos legales, sociales, técnicos y éticos que involucra un proceso de publicación de datos tales como: los límites de acceso, confidencialidad de la información comercial y derechos de patente, privacidad de voluntarios que participan en la investigación, así como el sistema de mecanismos y herramientas involucradas en la publicación. Se describen las perspectivas del desarrollo de la regulación, la reglamentación, institucionalización y expansión de las políticas de transparencia regulatoria, contextualizando en ello las experiencias de América del Norte, de América del sur y Europa, destacando principalmente la cooperación y colaboración inter agencias especialmente para los programas de armonización y de convergencia regulatoria. Se proponen estrategias técnicas y ejecutivas con la finalidad de optimizar y promover el fortalecimiento del sistema de salud pública en Brasil a través del establecimiento de pautas objetivas, prácticas, viables y avanzadas de apertura, acceso y transparencia en la reglamentación farmacéutica y en el intercambio de datos La publicidad de la información debe ser integral, amplia y proactiva, siempre garantizando la protección y confidencialidad de la información tanto para el sujeto de investigación como para los datos comercialmente confidenciales. Teniendo en cuenta lo anterior, el modelo de Transparencia Regulatoria adoptada en Brasil para la cadena de control de los medicamentos, a pesar de demostrar avances, se encuentra insipiente y fragmentado, con enfoques predominantemente reactivos, envasadas y no armonizadas, lejos de lo que se espera de una Autoridad Reguladora de Referencia. La estandarización documental, los sistemas de autorización y bases de datos informatizadas, con un lenguaje normalizado, deberán ser capaces de adaptarse a diferentes públicos desde el usuario común hasta los expertos. La simplicidad, rapidez y celeridad a los requerimientos actuales se constituyen en las acciones esenciales para forjar los lineamientos de una política robusta y sostenible de convergencia y transparencia regulatoria.

Palabras clave: Transparencia Regulatoria. Intercambio de datos. Armonización. Medicamentos. Anvisa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo de avaliação das solicitações de acesso à informação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – Brasil - 2015.....	60
Figura 2 - Cadeia de regulação e controle do medicamento no Brasil - 2017.....	83
Figura 3 - Fluxo de regulamentação de resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017.....	85
Figura 4 - Fases do desenvolvimento de um medicamento no Brasil - 2017.....	91
Figura 5 - Estruturação do modelo de Documentação Técnica Comum (CTD) - 2017.....	105
Figura 6 - Estratificação dos processos de indeferimento na EMA entre 2003-2010.....	134
Figura 7 - Número de pareceres de análise técnica publicados pela <i>Therapeutic Goods Administration</i> (TGA) (2009-2015) e <i>European Medicines Agency</i> (EMA) – (1995-2015).....	136
Figura 8 - Etapas da gestão de risco em farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2014.....	176
Figura 9 – Total de notificações realizadas de todos os produtos motivos, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013.....	186
Figura 10 - Total de notificações realizadas de medicamentos, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013.....	186
Figura 11 - Total de notificações de medicamentos por tipo de notificação, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013.....	187
Figura 12 - Total de notificações realizadas de vacinas, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013.....	187
Figura 13 - Total de notificações de vacinas por tipo de notificação, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013.....	188

Figura 14 - Total de notificações de intoxicações e informações toxicológicas, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2007-2013	188
Figura 15 - Processo de Análise de Impacto Regulatório – 2017, com base no disposto na OECD.	210
Figura 16 – Processo de regulamentação, com base no disposto pela OECD - 2017	211
Figura 17 - Níveis de complexidade e abrangência da Análise de Impacto Regulatório (AIR) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017	214
Figura 18 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para os cidadãos - 2017	220
Figura 19 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre os cidadãos - 2017	221
Figura 20 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para o setor regulado - 2017.....	222
Figura 21 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre o setor regulado - 2017.....	222
Figura 22 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017	223
Figura 23 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017	224
Figura 24 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para o setor regulado - 2017.....	225
Figura 25 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre o Setor Regulado - 2017	225
Figura 26 - Painel de impactos sobre o setor regulado, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e Cidadão - 2017	226
Figura 27 - Cronograma de implantação do Plano Mestre de identificação de produtos médicos na Agência Europeia de Medicamentos (EMA) - 2017	234
Figura 28 - Modelo de compartilhamento de informações na Agência reguladora de medicamentos americana (FDA) e europeia (EMA) - 2017	235

Figura 29 - Abordagens de Transparência Regulatória considerando a natureza dos dados e público alvo – 2015.....	247
Figura 30 - Duas diferentes abordagens no processo de submissão de registro de medicamento evidenciando as diferentes funções das Agências Reguladoras (AR) e detentores – 2015.....	252

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fluxo de acessos ao sitio da Agência de Medicamentos Europeia (EMA) em novembro de 2015	137
---	-----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Histórico normativo do Acesso à Informação no Brasil – 2017	53
Quadro 2 - Histórico normativo do Acesso à Informação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017	59
Quadro 3 - Grau de transparência nas Autoridades Reguladoras de Referência Regionais (ARRR), Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA) – 2015	71
Quadro 4 - Classificação do impacto nos grupos avaliados – 2017	86
Quadro 5 - Proposta de documentos de publicização de dados clínicos de acordo com o público-alvo – 2017, com base no disposto pela European Medicines Agency (EMA) e pela International Conference for Harmonization (ICH)	97
Quadro 6 - Plataformas de registro de ensaios clínicos reconhecidas pela <i>International Committee of Medical Journals Editors</i> (ICMJE) – 2015	98
Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015	107
Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015	118
Quadro 9 - Levantamento de países cujas Agências Reguladoras divulgam pareceres de indeferimento - 2013	135
Quadro 10 - Pareceres de Análise Técnica (PAT) de medicamentos da <i>Food and Drugs Administration</i> (FDA) - 2017	139
Quadro 11 – Requisitos e documentação administrativa e técnica da qualidade para fins de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares - 2014	141
Quadro 12 - Características dos documentos de natureza pública integrantes do dossiê de registro na União Europeia - 2017	142
Quadro 13 - Padronização e classificação documental da etapa de registro da cadeia de controle dos medicamentos de uso humano na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2003/2017	143

Quadro 14 - Descritores de busca de pareceres emitidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela <i>European Medicine Agency</i> (EMA) – 2015.....	144
Quadro 15 - Características dos documentos de natureza pública integrantes do dossiê de registro Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e <i>European Medicines Agency</i> (EMA) - 2017	148
Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017	149
Quadro 17 – Panorama de publicização de informações relacionadas a processos de inspeção e certificação em Boas Práticas de Fabricação (BPF) de indústrias farmacêuticas por Autoridades selecionadas - 2017	165
Quadro 18 - Perfis de acesso aos dados de farmacovigilância na Comunidade Econômica Europeia (CEE) – 2017	181
Quadro 19 - Instrumentos e características da Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (REMS), Estados Unidos da América (EUA) - 2017	195
Quadro 20 - Abordagens e instrumentos prioritários para implantação e avaliação da Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (REMS), Estados Unidos da América (EUA) - 2013.....	196
Quadro 21 - Disposição normativa de mecanismos de farmacovigilância no Brasil - 2017.....	199
Quadro 22 - Características dos documentos referentes às Boas Práticas em Farmacovigilância - 2017	202
Quadro 23 - Características dos instrumentos de comunicação utilizados pela Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - Brasil - 2017.....	205
Quadro 24 - Listas de comunicação utilizadas pela farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017	208
Quadro 25 - Levantamento de impactos da padronização documental sobre o cidadão - 2017.....	220
Quadro 26 - Levantamento de impactos sobre o Setor Regulado - 2017	221
Quadro 27 - Levantamento de impactos sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017	223

Quadro 28 - Levantamento de impactos sobre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) - 2017	224
Quadro 29 – Análise de Impacto Regulatório (AIR) de ações de Transparência Regulatória propostas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017	229
Quadro 30 – Padronização e classificação documental da cadeia de controle dos medicamentos de uso humano na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017	242
Quadro 31 – Recomendações para o aperfeiçoamento da Transparência Regulatória na região das Américas - 2015.....	253

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ADAG	<i>Access to Documents Advisory Group</i> / Grupo Consultor para Acesso à Documentos
ADaM	<i>Analysis Dataset Model</i> / Modelo de Análise de Conjunto de Dados
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AIE	<i>Access Info Europe</i> / Acesso à informação na Europa
AIR	Análise de Impacto Regulatório
ALC	América Latina e Caribe
AMD	Apoio Multicritério à Decisão
Anmat	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i> / Agência Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica
ANSI	<i>American National Standards Institute</i> / Instituto Nacional Americano de Padrões
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Agência Reguladora
ARN	Autoridade Reguladora Nacional
ARRR	Autoridades Reguladoras de Referência Regionais
ARS	Agências Reguladoras de Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> / classificação Anatômica Terapêutico Química
AUC	<i>Area Under the Curve</i> / Area sob a Curva
BD/BE	Biodisponibilidade / Bioequivalência
BIO	<i>Biotechnology Industry Organization</i> / Organização das Indústrias Biotecnológicas
BP	Boas Práticas
BPBD/BE	Boas Práticas em BD/BE
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPDA	Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem

BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas Laboratoriais
BPR	Boas Práticas Regulatórias
Canais	Cadastro Nacional de Inspetores Sanitários
CAR	Cartas de Aprovação / reprovação
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CDISC	<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i> / Consórcio para Padronização de Compartilhamento de Dados Clínicos
CE	Comunicado Especial
Cecmed	<i>Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos</i> / Centro para o Controle Estatal de Medicamentos, Equipamentos e Dispositivos Médicos de Cuba
CEN	<i>European Committee for Standardization</i> / Comitê Europeu para Padronização
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGTAI	Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação
CIINFO	Comitê de Informação e Informática
CLD	<i>Centre for Law and Democracy</i> / Centro para Leis e Democracia
C _{máx}	Concentração Máxima
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Cofepris	<i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</i> / Comissão Federal para a Proteção contra Riscos Sanitários do México
Conarq	Conselho Nacional de Arquivos
Conass	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
Conassem	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
Coprosal	Comissão de Produtos para a Saúde
CPADS	Comissão Permanente de Avaliação de Documentos Sigilosos
CSV	<i>Comma Separated Values</i> / Valores Separados por Virgula
CTD	<i>Common Technical Document</i> / Documentação Técnica Comum
CTR	<i>Clinical Trial Register</i> / Registro de Ensaios Clínicos
CV	<i>Curriculum Vitae</i>

DataSUS	Departamento de Informática do SUS
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCMVS	Divisão de Controle e Melhoramento em Vigilância Sanitária
DCCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento
Dimon	Diretoria de Controle Monitoramento Sanitário da Anvisa
DOL	<i>Department Of Labor / Departamento do Trabalho</i>
DOU	Diário Oficial da União
DRM	Detentor do Registro do Medicamento
DSB	<i>Drug Safety Oversight Board / Diretoria de vigilância da Segurança de Drogas</i>
DSUR	<i>Development Safety Update Report / Relatório Periódico de segurança para produtos que se mantem em desenvolvimento clínico</i>
e-SIC	Serviço de Informação ao Cidadão
EA	Evento Adverso
EC	<i>European Commission / Comissão Europeia</i>
eCTD	<i>Electronic Common Technical Document / Documentação Técnica Comum em meio Eletrônico</i>
EDPS	<i>European Data Protection Supervisor / Supervisor de Proteção de Dados</i>
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines / Diretoria Europeia para a Qualidade de Medicamentos</i>
EEC	<i>Economic European Commission / Comissão Econômica Europeia</i>
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations / Federação Europeia das Associações de Indústria Farmacêutica</i>
EMA	<i>European Medicines Agency / Agência Europeia de Medicamentos</i>
EMEA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products / Agência Europeia para Avaliação de Produtos Médicos</i>
ENCePP	<i>European Network of Centers in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance / Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância</i>
EP	<i>European Parliament / Parlamento Europeu</i>
EPA	<i>Environmental Protection Agency / Agência de Proteção Ambiental</i>

EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> / Parecer Público de Análise Europeu
EPR	Estado Parte Receptor
EPS	Estado Parte Sede
EqFar	Equivalência Farmacêutica
ETASU	<i>Elements To Assure Safe Use</i> / Elementos para garantir o uso seguro
EU	<i>European Union</i> / União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i> / Base de Dados de Estudos Clínicos das Autoridades Regulatórias de Drogas na União Europeia
EudraGMDP	<i>European Union Drug Regulating Authorities Good Manufacturing and Distribution Practices Database</i> / Base de Dados de Boas Práticas de Fabricação e Distribuição das Autoridades Regulatórias de Drogas da União Europeia
EVCTM	<i>EudraVigilance Clinical Trial Module</i> / Módulo de Ensaio Clínico
EVDAS	<i>EudraVigilance Data Warehouse and Analysis System</i> / Sistema de Detecção de Sinal e de Avaliação Médica das Autoridades Regulatórias de Drogas da União Europeia
EVPM	<i>EudraVigilance Post-Authorisation Module</i> / Módulo Pós-registro das Autoridades Regulatórias de Drogas da União Europeia
FAERS	<i>FDA's Adverse Event Reporting System</i> / Sistema de Reporte de Eventos Adversos do FDA
FC	Ficha Clínica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> / Agência de Alimentos e Drogas dos EUA
FDAAA	<i>Food and Drug Administration Amendments Act</i> / Ato de Emenda da FDA
FDASIA	<i>Food and Drug Administration Safety and Innovation Act</i> / Ato para Segurança e Inovação da FDA
FOIA	<i>Freedom Of Information Act</i> / Ato pela Liberdade de Informação
GC	Gas Chromatography / Cromatografia a Gás

GGCIP	Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa
GGM	<i>Good Governance for Medicines Program</i> / Programa de Boa Governança para Medicamentos
GGMON	Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária
GMC	Grupo Mercado Comum
GQ	Garantia da Qualidade
GRU	Guia de Recolhimento da União
GT	Grupo de Trabalho
HHS	<i>Health and Human Services</i> / Departamento de Serviços de Saúde Humana
HL7	<i>Health Level Seven International</i> / Órgão Internacional de Padronização em Saúde
HMA	<i>Heads of Medicines Agencies</i> / Fórum de Presidentes de Agências de Medicamentos
HPFB	<i>Health Products and Food Branch</i> / Filial de Produtos para Saúde de Alimentos
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> / Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IBD	<i>International Birth Date</i> / Data de Nascimento Internacional do medicamento
ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i> / Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Drogas
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i> / Conferencia Internacional para Harmonização
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i> / Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos
ICMRA	<i>International Coalition of Medicines Regulatory Authorities</i> / Coalisão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos
ICSR	<i>Individual Case Safety Reports</i> / Relatos Individuais de Episódios relacionados à Segurança

ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i> / Plataforma Internacional de Registro de Estudos Clínicos
IDMP	<i>IDentification of Medicinal Products</i> / Identificação de Produtos Médicos
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IFAI	<i>Instituto Federal de Acceso a la Información y Protección de Datos</i> / Instituto Federal de Acesso à Informação e Proteção de Dados do México
IMI	<i>Innovative Medicines Initiative</i> / Iniciativa em Medicina Inovadora
IN	Instrução Normativa
INN	<i>International Nonproprietary Name</i> / Denominação Comum Internacional
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Invima	<i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos</i> / Instituto Colombiano de Vigilância de Medicamentos e Alimentos
IOM	<i>Institute of Medicine's</i> / Instituto de Medicina
IPRF	<i>International Pharmaceutical Regulators Forum</i> / Fórum Internacional de Reguladores Farmacêuticos IPRF
IRB	<i>Institutional Revision Board</i> / Comissão de Revisão Institucional
ISO	<i>International Standardization Organization</i> / Organização Internacional para Padronização
JAP	<i>Joint Audit Programme</i> / Programa de Auditoria Conjunta
LAI	Lei de Acesso à Informação
LIQ	Limite Inferior de Quantificação
MACBETH	<i>Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique</i> / Avaliação de Atratividade pela técnica de Avaliação Categórica
MDM	<i>Master Data Management</i> / Gerenciamento de Dados Mestres
MDSAP	<i>Medical Device Single Audit Program</i> / Programa de Auditorias Únicas de Produtos para Saúde
Medra	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> / Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
Mercosul	Mercado Comum do Cone Sul

MeTA	<i>Medicine Transparency Alliance</i> / Aliança de Transparência Médica
MHRA	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> / Agência Regulatória para Medicamentos e Produtos para Saúde
MoU	<i>Memorandum of Understanding</i> / Memorando de Entendimento
MRA	<i>Mutual Recognition Agreements</i> / Acordos de Reconhecimento Mútuo
MS	<i>Mass Chromatography</i> / Cromatografia em Massa
MSP	<i>Ministerio de Salud Pública</i> / Ministério da Saúde Pública do Equador
NCA	<i>National Competent Authorities</i> / Agências Reguladoras dos Países Membros de UE
NSP	Núcleos de Segurança do Paciente
OAG	<i>Office of Attorney General</i> / Departamento do Advogado Geral da dos EUA
OGP	<i>Open Government Partnership</i> / Parceria por um Governo Aberto
OIRA	<i>Office of Information and Regulatory Affairs</i> / Departamento de Informação e Assuntos Regulatórios dos EUA
OMB	<i>Office of Management and Budget</i> / Departamento de Gestão e Orçamento dos EUA
OMS	Organização Mundial de Saúde
Opas	Organização Pan-Americana de Saúde
ORPC	Organização Representativa de Pesquisa Clínica
PADER	<i>U.S. Periodic Adverse Drug Experience Report</i> / Relatório Periódico de Experiências Adversas com Medicamentos dos EUA
PAER	<i>U.S. Periodic Adverse Experience Report</i> / Relatório Periódico de Experiências Adversas dos EUA
PAES	<i>Post-Authorisation Efficacy Studies</i> / Estudos não Clínicos de Eficácia Pós-registro
PANDRH	<i>Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization</i> / Rede Pan-Americana para Harmonização Regulatória de Drogas
PAR	<i>Public Assessment Report</i> / Relatórios Públicos de Análise
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Studies</i> / Estudos de Segurança Pós-registro

PAT	Parecer de Análise Técnica
PATE	Parecer Técnico de Análise da Empresa
PBRER	<i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> / Relatórios Periódicos de Avaliação Risco/Benefício
PDF	<i>Portable Document Format</i> / Formato Portátil de Documento
PDUFA	<i>Prescription Drug User Fee Act</i> / Ato do Livre Uso de Drogas Prescritas
PFV	Planos de Farmacovigilância
PhRMA	<i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i> / Fabricantes e Pesquisadores Farmacêuticos da América
PI	Padrão Interno
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i> / Convenção de Inspeções Farmacêuticas
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Scheme</i> / Esquema de Cooperação em Inspeções Farmacêuticas
PK	<i>Pharmacokinetics</i> / Farmacocinéticos
PL	Projeto de Lei
PLC	Projeto de Lei da Câmara
PLS	Projeto de Lei do Senado
PMDA	<i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i> / Agência de Produtos Farmacêuticos e Médicos do Japão
PMR	Planos de Minimização de Risco
POP	Procedimentos Operacionais Padrão
Posic	Política de Segurança da Informação e Comunicações
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> / Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância
Priats	Plataforma Regional de Inovação e Acesso a Tecnologias de Saúde
Pro-REG	Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação
Protect	<i>Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium</i> / Consócio Europeu de Pesquisa Farmacoepidemiológica em desfechos Terapêuticos
PSP	Planos de Segurança dos Pacientes em Serviços de Saúde

PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i> / Relatórios Periódicos de Atualização de Segurança
QT	Queixa Técnicas
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RAT	Relatório de Análise Técnica
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
REC	Relatório de Estudo Clínico
REC-rl	Relatório de Estudo Clínico – Resumido Leigo
REC-rt	Relatório de Estudo Clínico – Resumido Técnico
REMS	<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i> / Estratégia para Avaliação e Mitigação do Risco
RI	Relatório de Inspeção
RMP	<i>Risk Management Plan</i> / Plano de Gerenciamento de Risco
RPF	Relatórios Periódicos de Farmacovigilância
RT	Responsáveis Técnicos
RTI	<i>Right To Information</i> / Direito à Informação
RTP	Relatório Técnico do Produto
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SCOPE	<i>Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe</i> / Fortalecimento da Colaboração em Farmacovigilância na Europa
SDTM	<i>Study Data Tabulation Model</i> / Modelo de Tabulação de Dados de Estudos Clínicos
Sinar	Sistema Nacional de Arquivos
Sineb	Sistema de Informações de Estudos de Equivalência e BD/BE
SmPC	<i>Summary of Products Characteristics</i> / Resumo das Características dos Produtos
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> / Resumo das Características
SPOR	<i>Substance, Product, Organisation and Referential</i> / Insumos, Medicamentos, Organização e Referenciais
SSL	<i>Secure Sockets Layer</i> / Camada de Sockets Segura

SUS	Sistema Único de Saúde
SUSAR	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> / Suspeitas de Reações Adversas Serias Inesperadas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFVS	Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária
TGA	<i>Australian Therapeutic Goods Administration</i> / Agência de Bens Terapêuticos Australiana
TLS	<i>Transport Layer Security</i> / Segurança da Camada de Transporte
TTIP	<i>Transatlantic Trade and Investment Partnership</i> / Tratado de Investimentos e Comercio Transatlântico
UE	União Europeia
UF	Unidade Federativa
UMC	<i>Uppsala Monitoring Center</i> / Centro de Monitoramento Uppsala
US	<i>United States</i> / Estados Unidos
USTR	<i>United States Trade Representative</i> / Representação Comercial dos EUA
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> / Sistema de Notificação de Eventos Adversos com Vacinas
Vigipós	Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
WHA	<i>World Health Assembly</i> / Assembleia Mundial da Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i> / Organização Mundial de Saúde
WHOPR	<i>World Health Organization Public Inspection Reports</i> / Relatórios Públicos de Inspeção da Organização Mundial de Saúde
XML	<i>Extensible Mark-up Language</i> / Linguagem de Marcação Extensível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	43
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	49
2.1	ACESSO A INFORMAÇÃO NO BRASIL.....	50
2.2	PROCESSO DE TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NA CADEIA DE CONTROLE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL, NAS AMÉRICAS E NA EUROPA.....	55
2.2.1	Transparência Regulatória na Anvisa	55
2.2.2	Transparência Regulatória na <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)	62
2.2.3	Transparência Regulatória na <i>European Medicines Agency</i> (EMA)	66
2.2.4	Transparência Regulatória nas Autoridades Reguladoras de Referência Regionais (ARRR)	70
3	JUSTIFICATIVA	75
4	OBJETIVOS	77
4.1	GERAL	77
4.2	ESPECÍFICOS	77
	CAPÍTULO 1: MÉTODOS	79
5	MÉTODOS	81
5.1	EVOLUÇÃO DA REGULAÇÃO E REGULAMENTAÇÃO DO ACESSO À INFORMAÇÃO.....	81
5.1.1	Abordagem	82
5.2	PROPOSTAS DE MÉTODOS E INSTRUMENTOS PARA DISSEMINAÇÃO E ESTRUTURAÇÃO DOCUMENTAL TÉCNICA	84
5.2.1	Abordagem	84
5.3	ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO.....	86
5.3.1	Abordagem	86
	CAPITULO 2: RESULTADOS E DISCUSSÃO	87
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	89

6.1	TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NO DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO.....	89
6.1.1	Publicização de Ensaios Clínicos.....	94
6.1.1.1.	Cadastro De Estudos Clínicos	98
6.1.1.2.	Acesso às informações dos estudos de BD/BE	100
6.1.1.3.	Bioisenção	106
6.1.1.4.	Proposta para Harmonização da Formatação e Estrutura dos Relatórios de Estudos Clínicos (REC)	107
6.2	TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NO PROCESSO DE REGISTRO.....	130
6.2.1	Parecer de Análise Técnica (PAT)	143
6.2.2	Bulas.....	147
6.2.3	Proposta de Regulamentação de Documentação do Processo de Registro	149
6.3	TRANSPARÊNCIA NO MONITORAMENTO PÓS-MERCADO	156
6.3.1	Documentos Públicos nas Ações de Inspeção.....	156
6.3.1.1.	Programas de Cooperação em Inspeções de Boas Práticas.....	166
6.3.2	Farmacovigilância	171
6.3.2.1.	Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF).....	189
6.3.2.2.	Plano de Farmacovigilância (PFV) e Plano de Minimização de Risco (PMR)	193
6.3.2.3.	Instrumentos de comunicação em farmacovigilância na Anvisa	204
6.4	ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO (AIR) DAS PROPOSTAS DE TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA.....	209
6.4.1	Padronização Documental	216
6.4.2	Publicização Proativa	218
6.4.3	AIR nível 1.....	219
6.4.4	AIR nível 2.....	228
6.4.5	Aspectos Técnicos	231
6.4.5.1.	Formatação de Dados	232
6.4.5.2.	Sigilo.....	236
6.4.5.3.	Direito Patentário	237
6.4.5.4.	Método de Publicização.....	239
6.5	COMPARTILHAMENTO DE DADOS INTERAGÊNCIAS	247
6.6	ABERTURA PÚBLICA.....	250
	CAPÍTULO 3: CONCLUSÃO.....	255
7	CONCLUSÃO.....	257
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	259

APÊNDICES	325
APÊNDICE A - Indicadores e descritores para Análise de Impacto Regulatório	325
ANEXOS	331
ANEXO A - Conteúdo do resumo dos resultados dos ensaios clínicos (EU)	331
ANEXO B – Comparação de modelos de avaliação Risco/Benefício	332
ANEXO C - Conteúdo do resumo dos resultados dos ensaios clínicos para leigos (EU)	333
ANEXO D – Conteúdo dos Pareceres Públicos de Análise da EMA (EPAR) e TGA (AusPAR)	334
ANEXO E – Classificação de informações comercialmente confidenciais de IFAS na TGA	335
ANEXO F – Classificação de informações comercialmente confidenciais de Medicamentos na TGA	336
ANEXO G – Estruturação do SBD (fase II)	337
ANEXO H – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Médica do FDA (Medical Review)	338
ANEXO I – Estruturação do Parecer de Análise Técnica química do FDA (Chemical Review)	340
ANEXO J – Estruturação do Parecer de Análise Técnica ambiental do FDA (Environmental Review)	342
ANEXO K – Estruturação do Parecer de Análise Técnica farmacológica do FDA (Pharmacological Review).....	343
ANEXO L – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Estatística do FDA (Statistical Review)	344
ANEXO M – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Microbiológica da FDA	345
ANEXO N – Estruturação do Parecer de Análise Técnica da Farmacologia Clínica da FDA (Clinical Pharmacology Review)	346
ANEXO O – Estruturação do Parecer de Análise Técnica sobre nomenclatura da FDA	347
ANEXO P – Estruturação do Parecer de Análise Técnica sobre avaliação e estratégias de mitigação de risco da FDA.....	348
ANEXO Q – Estruturação do Parecer de Análise Técnica resumido da FDA.....	349
ANEXO R - Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento (aprovação).....	350

ANEXO S - Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do medicamento (reprovação).....	351
ANEXO T – Exemplo de Relatório Público de Inspeção em BPF em indústria de API (reprovação).....	352

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A informação é considerada como fonte de poder desde a antiguidade até o Estado moderno. “Conhecimento é poder” afirmou Francis Bacon em 1605, máxima esta que se relaciona intrinsecamente com o acesso à informação (CANELA;NASCIMENTO, 2009).

O acesso à informação é um direito de todo indivíduo, e é dever do Estado proporcionar meios para sua concretude. Este direito está vinculado ao processo de democratização da sociedade, quando as decisões tomadas são as melhores para o bem comum e têm como base o conhecimento.

Um dos pilares da democracia é a efetiva participação da sociedade no processo de tomada de decisão. Quanto mais consciente e participativa for a sociedade, mais consolidada é a democracia. A participação da sociedade prescinde do acesso a informações precisas que a auxiliem no dimensionamento de suas demandas e no direcionamento dos rumos das decisões adotadas pelos agentes delegados. A materialização de processos de gestão da informação alicerçados no princípio da transparência favorece à sociedade o efetivo controle de seu destino (SANTOS, 2012).

A Lei de Acesso à Informação (LAI) (BRASIL, 2011), implantada no Brasil em maio de 2012 (BRASIL, 2012a), trouxe desafios para o setor público ao mesmo tempo que determinou que o Estado seja orientado pelo princípio de que o acesso é a regra e o sigilo é a exceção. O mesmo princípio é aplicado à sociedade, pois a LAI integra os indivíduos no processo de controle administrativo, o chamado controle social. O controle social, também chamado de participação social, permite que o cidadão se integre ativamente aos processos de construção e controle de políticas públicas e projetos de governo.

Transparência e controle social na regulação são conceitos indissociáveis, interdependentes e intercambiáveis, e, como num círculo virtuoso, um alimenta o outro. A transparência revestida do conceito de *accountability*¹ (NAKAGAWA, 1993;

¹ Sempre que alguém (principal) delega parte de seu poder ou direito a outrem (agente), este assume a responsabilidade, em nome daquele, de agir de maneira correta com relação ao objeto de delegação e, periodicamente, até o final do mandato, prestar contas de seus desempenhos e resultados. A dupla responsabilidade, ou seja, de agir de maneira correta e prestar contas de desempenho e resultados, dá-se o nome de *accountability*. O significado do conceito envolve responsabilidade (objetiva e

PINHO;SACRAMENTO, 2009) se torna um valioso instrumento do controle social, e este a motivação daquele. Para o exercício do controle social, torna-se imprescindível a presença da ação transparente do responsável pela atividade regulatória, por meio de publicização de informações objetivas, claras e simples, mas suficientes para a efetividade desse controle social (SANTOS, 2012).

A ideia de transparência como uma prática de *accountability* é um dos avanços da democracia. Na prática de *accountability* quase sempre pode ser observada a presença de três dimensões: informação, justificção e punição (SANTOS, 2012). O conceito de prestação de contas está intimamente relacionado com a ideia de governo representativo: refere-se a uma forma especial de vínculo que o poder político estabelece com a cidadania, na chamada democracia representativa (Peruzzotti, 2008 #1068).

A implementação da LAI no âmbito regulatório envolve aspectos próprios, considerando que as Agências Reguladoras lidam com informações de elevada significância econômica. A regulamentação do capítulo II da LAI, que trata da abrangência da Lei, restringe seu escopo (BRASIL, 2011):

§ 2º Não se sujeitam ao disposto neste Decreto as informações relativas à atividade empresarial de pessoas físicas ou jurídicas de direito privado obtidas pelo Banco Central do Brasil, pelas agências reguladoras ou por outros órgãos ou entidades no exercício de atividade de controle, regulação e supervisão da atividade econômica cuja divulgação possa representar vantagem competitiva a outros agentes econômicos.

O mercado da saúde, especialmente o farmacêutico, movimenta valores expressivos (CASTRO, 2014), com vendas que chegaram a R\$ 134,4 bilhões em 2015 (INTERFARMA, 2015), e caracteriza-se por ser um grande oligopólio, com poucas e grandes empresas transnacionais em operação (HASENCLEVER;PARANHOS, 2008), destacando-se o Brasil como 6º maior mercado mundial. Cabe ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), ao qual a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) faz parte, o controle, regulação e supervisão das atividades relacionadas a esse setor (BRASIL, 1999b).

Segundo o relatório CD50/20 da Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), os princípios de transparência e controle social (*accountability*) são

subjetiva), controle, transparência, obrigação de prestação de contas, justificativas para as ações que foram ou deixaram de ser empreendidas, premiação e/ou castigo.

características essenciais a uma Autoridade Reguladora Nacional (ARN) que almeja proteger e promover a saúde pública (PAHO, 2010). O documento recomenda ainda que as Autoridades Reguladoras de Referência Regionais (ARRR) da América Latina e Caribe (ALC)² (PAHO, 2014), cujos parâmetros de qualidade foram reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), compartilhem informações referentes aos processos de avaliação e controle de medicamentos e produtos para saúde, considerando que tais ações tendem a instrumentalizar e fortalecer as ARN com menor poder de tomada de decisão.

Recentes conferências para fins de harmonização e convergência regulatória promovidas pela OMS, como a *International Conference of Drug Regulatory Authorities* (ICDRA), resultaram em recomendações às ARN para aprimoramento das estratégias de comunicação entre os diversos atores envolvidos nos processos de regulação [pacientes, profissionais de saúde, instituições científicas, academia, Agências Reguladoras de Saúde (ARS) e indústria], buscando ampliar, de forma plena, a transparência das decisões e processos regulatórios (WHO, 2012).

Ações de regulação e controle sanitário têm se tornado onerosas e complexas devido à globalização das atividades farmacêuticas, assim como pelo surgimento de novas tecnologias. Neste contexto, reguladores devem direcionar esforços para aperfeiçoar mecanismos de transparência, harmonização e acesso a dados de avaliação de medicamentos visando evitar esforços duplicados e retrabalho. Diálogos e iniciativas multilaterais deveriam ser estabelecidos entre as ARS para aprimoramento de atividades de cooperação, convergência, harmonização e transparência regulatória (WHO, 2010a, 2012).

Há uma substancial diversidade de meios e níveis pelos quais sistemas regulatórios podem se tornar transparentes ou serem auditáveis. Sendo um sistema de controle, regimes regulatórios demandam três elementos centrais: procedimentos padronizados, modificação comportamental e gerenciamento de informações.

O estabelecimento de políticas públicas de acesso à informação tem crescido exponencialmente na última década, particularmente na América Latina e Caribe (ALC), onde mais de 20 países adotaram Leis de Acesso à Informação (MENDEL,

² Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) / Brasil; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Anmat) / Argentina; Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (Cecmed) / Cuba; Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) / Colômbia; e Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) / México).

2009, 2013). Apesar dos avanços, a transparência regulatória no campo farmacêutico permanece com limitações, sendo que 52% dos países da ALC ainda não possuem previsibilidade legal que determine que as ARN publiquem, periodicamente, a relação dos produtos registrados. Ainda, 72% destes países também não disponibilizam Relatório Técnico do Produto (RTP)³ (FREITAS, 2013).

O compartilhamento de dados de natureza regulatória deve ser feito de uma perspectiva excepcional, considerando que o acesso a estes dados envolve diversos aspectos legais, técnicos e éticos, assim como direitos protegidos por diferentes arcabouços legislativos, os quais devem ser ponderados, tais como: propriedade intelectual e industrial, direitos patentários, informações comercialmente confidenciais, privacidade dos sujeitos de pesquisa, sistemática de publicização, registro eletrônico, assim como o estabelecimento de limites de acesso e de abertura (SOUSA, 2014; SOUSA; SILVEIRA, 2015).

O acesso a dados e informações relacionados a produtos farmacêuticos, em particular ensaios clínicos, tem gerado um instigante debate mundo afora (EICHLER *et al.*, 2013; BARRON; ROSENBLATT; CHIEF MEDICAL OFFICERS, 2014), e o apelo por transparência avoluma-se velozmente e se mostra inevitável aos reguladores (ASAMOA; SHARFSTEIN, 2010; EICHLER *et al.*, 2013). Distintas abordagens em abertura de dados regulatórios têm surgido de modo positivo, contudo, não sistematizado. Neste sentido, políticas institucionalizadas de transparência regulatória devem ser consolidadas e harmonizadas pelas ARS que são referências internacionais. Na arena da regulação sanitária, o acesso a informações regulatórias tem ganhado destaque em importantes ARN, tais como: a Agência Reguladora Americana para Alimentos e Drogas (*United States Food and Drug Administration - FDA*) (FDA, 2011b; USA, 2011b; FDA, 2012d), a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) (EMA, 2010c), *Health Canada* (HC, 2014), dentre outras.

Segundo a OMS, globalmente, mais de US\$ 3 trilhões de dólares são despendidos em serviços de saúde anualmente, e 10-25% dos gastos públicos neste setor são perdidos devido à corrupção (WHO, 2009a). Em resposta a esse problema, a OMS lançou o programa em Boas Práticas em Governança para Medicamentos

³ Relatório Técnico do Produto = Descrição técnica das propriedades e características do medicamento, conforme processo de registro aprovado pela Autoridade Reguladora.

(BPGM) com o objetivo de contribuir para o fortalecimento dos sistemas de saúde, e prevenir a corrupção por meio da promoção das boas práticas de governança aplicadas ao setor farmacêutico. Um dos meios propostos pelo BPGM para alcançar tais objetivos é a ampliação da transparência e controle social na regulação e na cadeia de distribuição dos medicamentos. O programa engloba 37 regiões e países, incluindo, nas Américas, a Colômbia, Equador, Costa Rica e Bolívia (WHO, 2009a). O acesso do cidadão a informações constitui o pré-requisito básico para qualquer cidadão agir contra a corrupção, considerando que o acesso à informação confiável é o input básico de qualquer atividade de controle (PERUZZOTTI, 2008)

O compartilhamento de informações é um ponto chave das boas práticas em governança para sistemas de saúde, e pode ser considerado um dos principais meios para o fortalecimento da transparência regulatória e controle social. O compartilhamento de dados pode ter duas vertentes: externa ao ambiente regulatório, quando a informação é disponibilizada à comunidade pela Agência Reguladora (intra-agência), e interna, quando o fluxo de informações se dá entre ARN (interagências). A OMS tem coordenado projetos com o objetivo de compartilhar informações referentes à cadeia de medicamentos, tais como a Aliança para Transparência em Medicamentos (*Medicine Transparency Alliance - MeTA*), que envolve governo, indústria e sociedade civil na ampliação do acesso a medicamentos, por meio do fortalecimento da transparência, do controle social e da eficiência do setor farmacêutico dos países envolvidos (META, 2010).

Na ALC, uma iniciativa de cooperação, coordenada pela OMS, Opas, FDA e Ministério da Saúde do Brasil, foi desenvolvida para aprimorar o acesso a medicamentos essenciais em todos os Estados Membros. Este projeto, chamado de Plataforma Regional de Inovação e Acesso a Tecnologias de Saúde (Priats), busca fomentar e promover inovação, acesso, uso racional e governança sob uma perspectiva da saúde pública. A plataforma oferece funcionalidades virtuais desenvolvidas para promover transparência, fluxo de informações e colaboração entre os diferentes setores envolvidos no desenvolvimento, uso e regulação de medicamentos essenciais, sendo ainda uma importante ferramenta para diagnóstico situacional em saúde pública (PAHO, 2012).

Muitos são os instrumentos a serem utilizados para o exercício da transparência e do controle social na regulação. Mas, além dos instrumentos formais, percebe-se a necessidade de se estabelecer um ambiente de diálogo regulatório para

que o exercício da transparência e do controle social se realize de acordo com os ditames da democracia (SANTOS, 2012).

Iniciativas para promover o amplo acesso à informação crescem exponencialmente e globalmente, intervindo e direcionando o desenvolvimento e implementação de políticas públicas. Assim sendo, políticas públicas de transparência regulatória, conservadoras ou inovadoras, devem analisar o impacto regulatório sobre a sociedade, governo e setor produtivo, ponderando os riscos e benefícios inerentes ao processo, especialmente devido ao fato de que parte expressiva dos dados tem significativo potencial de interferência competitiva em processos comerciais.

Assim sendo, essa pesquisa inicialmente apresentará um panorama normativo do acesso a informações globalmente e no Brasil – Revisão Bibliográfica, aprofundando o tema sob a perspectiva regulatória sanitária. Considerando as experiências internacionais, e a inserção do Brasil nessa rede globalizada, uma avaliação situacional da Transparência Regulatória no cenário nacional será conduzida, especificamente na cadeia de controle dos medicamentos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Atualmente, 111 países possuem legislação federal abordando o acesso a informações (RTI, 2015), sendo que mais da metade destes teve seus regulamentos publicados na última década (MENDEL, 2013).

A Suécia foi o primeiro país a instituir normativa sobre o tema, em 1766 (CANELA;NASCIMENTO, 2009). O Ato pela Liberdade de Imprensa sueca expunha o princípio de que os arquivos governamentais deveriam ser abertos ao público, e adicionalmente estabelecia como direito do cidadão, o processo de demanda/peticionamento. Em 1990, passados mais de 200 anos, somente 13 países haviam aderido à política de transparência (MENDEL, 2013). Na América Latina, a Colômbia, em 1888, instituiu a possibilidade de acesso a documentos públicos (MENDEL, 2009). No século 21, um *boom* de adesões permitiu que o tema fosse regulamentado em diversos países, de todas as regiões do globo (CGU, 2011).

Em 2005, diversas regiões e países desenvolvidos⁴ já possuíam LAI, seguindo com uma significativa evolução dos países da ALC e Europa Oriental (MARLIN, 2012). Este comportamento de abertura governamental pode refletir a necessidade de transparência que, por natureza, está ausente ou apresenta-se deficitária nos governos comunistas e autoritários, e emergiu diante dos avanços dos processos de democratização contemporâneos (MENDEL, 2013).

É importante mencionar que o fato de o país ter regulamentado o acesso à informação não significa que tal direito tenha sido materializado. Por exemplo, muitos regulamentos podem ser considerados vagos ou subjetivos, e não permitem que o cidadão exerça seu direito de forma plena; entretanto, as estruturas normativas robustas são a espinha dorsal de um sistema aberto e transparente (MENDEL, 2013). Muito se evoluiu em termos de quantidade e qualidade na regulamentação; contudo, ainda é possível vislumbrar muito espaço para aprimoramentos e melhorias.

Duas organizações de direitos humanos (*Access Info Europe - AIE* e *Centre for Law and Democracy - CLD*) desenvolveram uma metodologia para avaliar e classificar as estruturas legais de diferentes países com base em aspectos comparativos de elevados padrões internacionais de garantia de acesso à informação (RTI, 2015). Esta

⁴ Europa ocidental, Estados Unidos da América (EUA), Austrália, Canadá e Nova Zelândia.

metodologia foi lançada em 2010, com atualização anual. O Ranqueamento Direito à Informação (*Right to Information* - RTI) analisa 61 indicadores distribuídos em sete categorias distintas. As categorias são: direito ao acesso; escopo; processo de requisição; exceções e recusas; recursos; sanções e proteções; e medidas promocionais (RTI, 2015).

O ranqueamento RTI é constituído pela distribuição de 150 pontos, de forma ponderada, dentre as categorias supracitadas, sendo importante frisar que não há avaliação da implementação dos quesitos considerados. O México lidera a lista com 136 pontos, cuja normativa é considerada referência mundial, e se destaca na América Latina e Caribe, tendo previsto a instauração de sistemas rápidos de acesso, além do controle por um órgão independente (CGU, 2011; MENDEL, 2013; RTI, 2015). O ranqueamento RTI produz um relatório detalhado para cada país ranqueado, permitindo avaliar aspectos negativos e oportunidades de melhoria da política adotada, considerando os 61 indicadores aplicados.

Além de regramentos dos países, o RTI avalia ainda organizações internacionais⁵. Segundo o ranqueamento RTI, a última publicação (2015) colocou o Brasil na 22ª posição dentre 111 países, obtendo 108 pontos de um máximo de 150. O relatório aponta que apesar dos avanços da LAI brasileira, esta ainda mostra-se vaga em quesitos vitais, tais como nos sistemas recursais (RTI, 2015).

2.1 ACESSO A INFORMAÇÃO NO BRASIL

O Brasil é signatário de diversos tratados, convenções e declarações internacionais que cuidam da proteção do direito ao acesso à informação.

Segundo a Declaração Universal dos Direitos Humanos (CGU, 2011):

Artigo XIX - Todo ser humano tem direito à liberdade de opinião e expressão; este direito inclui a liberdade de, sem interferência, ter opiniões e de procurar, receber e transmitir informações e ideias por quaisquer meios e independentemente de fronteiras.

⁵ Organização dos Estados Americanos, União Africana, União Europeia e Conselho da Europa.

Segundo a Convenção das Nações Unidas contra a Corrupção, artigos 10 e 13 (CGU, 2011):

Cada Estado-parte deverá (...) tomar as medidas necessárias para aumentar a transparência em sua administração pública (...) procedimentos ou regulamentos que permitam aos membros do público em geral obter (...) informações sobre a organização, funcionamento e processos decisórios de sua administração pública (...).

O item 4 da Declaração Interamericana de Princípios de Liberdade de Expressão estabelece que “o acesso à informação mantida pelo Estado constitui um direito fundamental de todo indivíduo. Os Estados têm obrigação “(sic)” de garantir o pleno exercício desse direito”. Assim, com o artigo 19 do Pacto Internacional dos Direitos Civis e Políticos: “Toda pessoa terá direito à liberdade de expressão; esse direito incluirá a liberdade de procurar, receber e difundir informações e ideias de qualquer natureza (...)” (CGU, 2011).

No Brasil, o artigo 5º da Constituição Federal de 1988 estabelece o acesso a informações públicas como um direito fundamental, e garantido a todos os cidadãos (BRASIL, 1988).

Artigo 5º... XXXIII - Todos têm direito a receber dos órgãos públicos informações de seu interesse particular, ou de interesse coletivo ou geral, que serão prestadas no prazo da lei, sob pena de responsabilidade, ressalvadas aquelas cujo sigilo seja imprescindível à segurança da sociedade e do Estado.

Não obstante a disposição constitucional, tal direito não encontrava apoio prático à sua consumação, carecendo de lei que o regulamentasse. Diversas leis e decretos foram editados, contudo, em sua maioria versavam prioritariamente sobre o sigilo de documentos públicos. Ou seja, o sistema jurídico aprimorou-se e limitou-se a regulamentar o “sigilo”, em vez do “acesso”.

Quanto à legislação brasileira, a Lei n. 8.159/91 (BRASIL, 1991) dispôs sobre a política nacional de arquivos públicos e privados, determinando o pleno acesso a quaisquer documentos públicos, apesar de não definir a forma pela qual tal acesso seria praticado. A Lei n. 9.051/95 (BRASIL, 1995) dispôs sobre a expedição de certidões para a defesa de direitos e esclarecimentos de situações.

Em 1997, o Decreto n. 2.134 (BRASIL, 1997) regulamentou a categorização de documentos públicos sigilosos, sendo revogado em 2002 pelo Decreto n. 4.553 (BRASIL, 2002b), que foi substituído pelo Decreto n. 7.845 de 14 de novembro de 2012 (BRASIL, 2012b), que também substituiu os Decretos n. 5.301/04 (BRASIL,

2004) e n. 2.910/98 (BRASIL, 1998a). Ainda em 1997, a Lei n. 9.507 (BRASIL, 1998b) regulou o direito de acesso a informações e disciplinou o rito processual do habeas dada⁶.

Em 1999, o Decreto n. 2.942 (BRASIL, 1999a) regulamentou a definição de arquivos públicos e privados disposta na Lei n. 8.159/91, sendo revogado pelo Decreto n. 4.073/02 (BRASIL, 2002a), que determina a criação de Comissões Permanentes de Avaliação de Documentos (CPAD) em cada órgão e entidade da Administração Pública Federal, além de definir o Sistema Nacional de Arquivos (Sinar) e seu órgão central, o Conselho Nacional de Arquivos (Conarq).

Novamente, em 2005, a Lei n. 11.111 (BRASIL, 2005) esboçou uma tentativa de regulamentar o acesso a informações, mas resumiu-se a assegurar o sigilo de documentos oficiais. Em 2009, o Poder Executivo, via Mensagem n. 316/2009 (BRASIL, 2009a), enviou ao Congresso o Projeto de Lei (PL) n. 5.228 (BRASIL, 2009b), que buscava regular o acesso à informações. Este projeto reuniu outros PLs que tratavam do mesmo tema, como o PL n. 219/2003 (BRASIL, 2003), o PL n. 1.019/2007 (BRASIL, 2007b) e o PL n. 1.924/2007 (BRASIL, 2007c).

Em 2010, o deputado Mendes Ribeiro, presidente da Comissão Especial da Câmara, apresentou substitutivo ao projeto do Executivo, o Projeto de Lei da Câmara (PLC) n. 41/2010 (BRASIL, 2010). Este PLC foi aprovado na Câmara dos Deputados em abril de 2010, mas somente foi admitido pelo Senado Federal em 25 de outubro de 2011. Em 18 de novembro de 2011 a presidente Dilma Rousseff sancionou a Lei n. 12.527/2011 (BRASIL, 2011), também chamada de Lei de Acesso à Informação (LAI), regulamentada em 16 de maio de 2012 pelo Decreto n. 7.724 (BRASIL, 2012a).

Em meio ao processo de estabelecimento de instrumentos legislativos Nacionais de Acesso à Informação, em setembro de 2011, o Brasil, e outros sete países, fundaram o Programa de Parceria Global de Abertura Governamental (*global Open Government Partnership - OGP*) (USA, 2011f), que tem como premissa o compromisso com os cidadãos para aperfeiçoar os serviços, gerir os recursos públicos, promover inovação e criar comunidades mais seguras; aderindo aos princípios de governo aberto e transparente com a intenção de atingir maior prosperidade, bem-estar e dignidade humana nos países membros, e num mundo

⁶ Ação que assegura o livre acesso de qualquer cidadão a informações a ele próprio relativas, constantes de registros, fichários ou bancos de dados de entidades governamentais ou de caráter público.

cada vez mais interconectado (OGP, 2011). Atualmente 70 países fazem parte deste programa. Deste então, os Estados Unidos da América (EUA) e diversos países da comunidade europeia se destacaram nas ações de implementação das políticas de governo aberto (OGP, 2016).

O marco legal do acesso à informação no Brasil está resumido no Quadro 1.

Quadro 1 - Histórico normativo do Acesso à Informação no Brasil – 2017

Ano	Normativa	Conteúdo	Situação
1988	Constituição Federal	Define o acesso a informações públicas como um direito fundamental, e garantido a todos os cidadãos	Vigente
1991	Lei n. 8.159	Define a política nacional de arquivos públicos e privados, e descreve as condições de acesso e sigilo dos documentos.	Parcialmente vigente. Capítulo relacionado ao Acesso e sigilo foi revogado pela Lei n. 12.527/11.
1995	Lei n. 9.051	Dispõe sobre a expedição de certidões para a defesa de direitos e esclarecimentos de situações	Vigente.
1997	Decreto n. 2.134	Regulamenta a Lei n. 8.159/91, categorizando os documentos públicos sigilosos e meios de seu acesso.	Revogado pelo Decreto n. 4.553/02
1997	Lei n. 9.507	Regulou o direito de acesso a informações e disciplinou o rito processual do <i>habeas data</i> .	Vigente.
1998	Decreto n. 2.910	Estabelece normas para a salvaguarda de documentos, materiais, áreas, comunicações e sistemas de informação de natureza sigilosa, e dá outras providências.	Revogado pelo Decreto n. 4.553/02 (revogado)
1999	Decreto n. 2.942	Regulamentou a definição de arquivos públicos e privados	Revogado pelo Decreto n. 4.073/02
2002	Decreto n. 4.553	Salvaguarda de dados, informações, documentos e materiais sigilosos de interesse da segurança da sociedade e do Estado	Revogado pelo Decreto n. 7.845/12
2002	Decreto n. 4.073	Regulamenta a Lei n. 8.159/91.	Vigente.
2004	Decreto n. 5.301	Regulamenta a MP 228/04 (Lei n. 11.111/05).	Revogado pelo Decreto n. 7.845/12
2005	Lei n. 11.111	Regulamenta o inciso XXXIII do caput do art. 5º da Constituição Federal.	Revogada pela Lei n. 12.527/11.

(continua)

Quadro 1 - Histórico normativo do Acesso à Informação no Brasil – 2017

Ano	Normativa	Conteúdo	Situação
2009	Projeto de Lei (PL) n. 5.228	Regulamenta o acesso a informações. Incorporou os PLs n. 219/03, n. 1.019/07 e n. 1.924/07.	Substituído pelo PLC 41/10.
2010	Projeto de Lei da Câmara (PLC) n. 41	Lei de Acesso à Informação	Convertido na Lei n. 12.527/11.
2011	Lei n. 12.527	Lei de Acesso à Informação	Vigente.
2012	Decreto n. 7.724	Regulamenta a Lei n. 12.527/11.	Vigente
2012	Decreto n. 7.845	Trata da segurança e tratamento de informação classificada em qualquer grau de sigilo.	Vigente. Revogou o Decreto n. 4.553/02, Decretos n. 5.301/04, n. 2.910/98

(conclusão)

Leis claras e rígidas são importantes, mas insuficientes, particularmente numa sociedade na qual atores sociais dominantes se especializaram em criar procedimentos e práticas informais e opacos, à margem das normas e instituições formais existentes, comprometendo a funcionalidade destas (FREY *et al.*, 2002).

De forma geral, é esse o arcabouço normativo que rege e regula a sistemática do direito ao acesso à informação no Brasil. Entretanto, além do aspecto normativo, ou legal, a aplicabilidade da Lei faz-se mais importante que a própria. Os inegáveis avanços alcançados nesta seara permitem inferir que o Brasil se encontra no caminho certo, mas ainda carente de mecanismos efetivos de implementação.

Apesar da evolução legislativa nacional relacionado à abertura governamental em termos gerais, a permeabilidade destas diretrizes de transparência no âmbito regulatório ainda se apresenta como um desafio para o Brasil, uma vez que este tipo de informação, em geral, possui especificidades estritamente relacionadas a processos econômicos.

A seguir, os processos de Transparência Regulatória em âmbito sanitário, especificamente referente à cadeia de controle dos medicamentos, será avaliada sob o contexto de diferentes modelos internacionais.

2.2 PROCESSO DE TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NA CADEIA DE CONTROLE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL, NAS AMÉRICAS E NA EUROPA

O diagnóstico situacional nacional pode ser discriminado e referenciado por dois grupos de ARN: ARS com elevado reconhecimento técnico-científico integrantes da Conferencia Internacional para Harmonização (*International Conference on Harmonization - ICH*)⁷, como FDA e EMA; e ARS que são referências na ALC, as ARRR. O compartilhamento de dados e os processos de cooperação entre agências reguladoras merece destaque quando da avaliação das perspectivas para a institucionalização de mecanismos de convergência regulatória e de estruturação de processos de racionalização e harmonização. Importante registrar que a Anvisa se tornou membro do ICH em novembro de 2016.

2.2.1 Transparência Regulatória na Anvisa

Criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, a Anvisa é uma autarquia sob regime especial, que tem sede e foro no Distrito Federal, e exerce o controle sanitário de todos os produtos e serviços (nacionais ou importados) submetidos à vigilância sanitária, tais como medicamentos, alimentos, cosméticos, saneantes, derivados do tabaco, produtos médicos, sangue, hemoderivados e serviços de saúde (BRASIL, 1999b). A Anvisa tem por finalidade institucional (ANVISA, 2015a):

Promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados

⁷ ICH – A *International Conference on Harmonisation (ICH)* é um consórcio que busca harmonizar os requerimentos técnicos para fins de registro de produtos farmacêuticos para uso humano. Atualmente fazem parte da ICH as agências americana (*Food and Drug Administration – FDA*), europeia (*European Medicines Agency – EMA* e *European Commission - EC*), japonesa (Ministry of Health, Labour and Welfare - MHLW), canadense (*Health Products and Food Branch - HPFB*) e suíça (Swissmedic).

A missão da agência para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira é (ANVISA, 2015a):

Promover e proteger a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

A Anvisa tem como visão institucional: “ser uma instituição promotora de saúde, cidadania e desenvolvimento, que atua de forma ágil, eficiente e transparente, consolidando-se como protagonista no campo da regulação e do controle sanitário, nacional e internacionalmente” (ANVISA, 2015a).

A fim de concretizar sua missão, e considerando suas metas institucionais, a agência define os seguintes valores como pilares direcionadores de sua atuação (ANVISA, 2015a):

- Ética e responsabilidade como agente público;
- Capacidade de integração e articulação;
- Excelência na gestão com foco nos resultados;
- Conhecimento como fonte de ação; e
- Transparência. (grifo do autor)

Destaca-se na visão da agência a remissão à característica de “transparente” como instrumento de atuação institucional, e a figuração da “transparência” como valor influente e essencial ao processo de regulação sanitária.

Neste sentido, em 16 de março de 2007, o Decreto n. 6.062 instituiu o Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação (PRO-REG) (BRASIL, 2007a), com a finalidade de contribuir para a melhoria do sistema regulatório, da coordenação entre as instituições que participam do processo regulatório exercido no âmbito do Governo Federal, dos mecanismos de prestação de contas e de participação e monitoramento por parte da sociedade civil e da qualidade da regulação de mercados. O Decreto buscava:

- ...IV - o fortalecimento da autonomia, transparência e desempenho das agências reguladoras; e
- V - o desenvolvimento e aperfeiçoamento de mecanismos para o exercício do controle social e transparência no âmbito do processo regulatório. (grifo do autor)

Seguindo as orientações do Decreto n. 6.062/07, a Anvisa instituiu o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação (Portaria n. 422, de 16 de abril de 2008) (ANVISA, 2008e). Este programa tem como diretrizes e objetivos:

Art. 2o (...) III - o fortalecimento da transparência e do controle social no processo de regulamentação.

Art. 3o (...) fortalecer a legitimidade da ação de regulação sanitária na perspectiva do conhecimento, da transparência, da cooperação, da responsabilização, da participação, da agilização, da efetividade, da descentralização e da excelência da atuação institucional.

Art. 4o (...) VII - promover maior transparência por meio do entendimento claro dos procedimentos inerentes ao processo de regulamentação da Anvisa para facilitar a participação dos diversos atores envolvidos nesse processo; (grifo do autor)

Em setembro de 2008, a Anvisa publicou o guia de Boas Práticas Regulatórias (BPR) (ANVISA, 2008a), que remete ao fortalecimento da transparência e do controle social no processo de regulamentação como diretriz capital e fonte de eficiência e eficácia no processo regulatório. Embora fosse, e ainda o é, uma referência nacional com relação ao tema, o guia ainda não contempla toda a complexidade do objeto, considerando que abrange somente uma das vertentes da regulação, a regulamentação, ou seja, a produção normativa, olvidando-se os processos regulatórios de prevenção, monitoramento e de remediação. A adoção de Boas Práticas Regulatórias, tais como: a submissão das propostas normativas a consulta pública; reuniões públicas da Diretoria Colegiada, com transmissões virtuais e gravadas; a divulgação da Agenda Regulatória; o amplo acesso à informação; entre outros, traz reflexos sobre a qualidade de uma abertura governamental de excelência.

Com a regulamentação da LAI em maio de 2012, todos os órgãos públicos foram orientados a adotar as diretrizes de classificação, reclassificação e desclassificação de informações mantidas pelo órgão. Na mesma data da regulamentação, a Anvisa publicou as Portarias n. 748-A (ANVISA, 2012c), n. 748-B (ANVISA, 2012d) e n. 748-C (ANVISA, 2012e), instituindo a Comissão Permanente de Avaliação de Documentos Sigilosos (CPADS) no âmbito da Anvisa, definindo as informações que deveriam receber tratamento sigiloso, e definindo procedimentos para acesso e vistas de processos, respectivamente. A portaria 748-C/2012 foi revogada em junho de 2013 pela Portaria n. 963 (ANVISA, 2013d).

A Portaria 748-B/2012 destaca quais informações se sujeitarão ao processo de publicização. Excetuando aquelas relativas à atividade empresarial de pessoas físicas ou jurídicas de direito privado obtidas pela Anvisa no exercício de sua atividade reguladora, cuja divulgação possa representar vantagem competitiva a outros agentes econômicos (ANVISA, 2012d).

A Portaria 748-B/2012 dispõe ainda de um anexo com as informações consideradas sigilosas, além de prazos para divulgação das mesmas. Segundo o quadro, informações relacionadas a estudos científicos e projetos de pesquisa teriam acesso restrito até sua aprovação. O acesso às informações decorrentes de atividades de investigação ou fiscalização, por sua vez, será permitido quando do trânsito em julgado na esfera administrativa. A divulgação de informações que possam gerar alarde intempestivo na população ou comportamento social que contrarie ações sanitárias, tais como: doenças de notificação internacional ou vigilância pós-comercialização, somente será feita após a conclusão do processo de tomada de decisão e a confirmação das informações (ANVISA, 2012d). Anualmente compete à CPADS a divulgação das informações desclassificadas e classificadas como sigilosas (ANVISA, 2012c).

Em julho de 2012, o Ministério da Saúde emitiu a Portaria n. 1.583 (MS, 2012) com orientações para o devido cumprimento da LAI nos órgãos vinculados, entre eles a Anvisa. Em 12 novembro de 2012, a Anvisa instituiu o Comitê de Informação e Informática (Ciinfo) (Portaria n. 1.553) (ANVISA, 2012b) e a Política de Segurança da Informação e Comunicações (Posic) (Portaria n. 1.552) (ANVISA, 2012a), sendo estes responsáveis pela segurança no manuseio, tratamento, controle e proteção dos dados, informações, e conhecimento produzidos, armazenados e transmitidos no âmbito da Agência. A Portaria n. 1.552/2012 determina que toda informação criada, manuseada, armazenada, transportada ou descartada pela Anvisa deve ser classificada quanto aos aspectos de confidencialidade, disponibilidade e integridade, de forma implícita ou explícita (ANVISA, 2012a).

Em junho de 2013, a Portaria n. 963 (ANVISA, 2013d) definiu o procedimento para fornecimento de cópia de documentos e vistas de autos no âmbito da Anvisa. A normativa define as formas de solicitação de acesso, e como tal acesso será viabilizado. A busca, sistematização e fornecimento das informações não incorrerão em custos, sendo cobrado do requerente apenas o valor necessário ao ressarcimento dos gastos de reprografia ou da mídia utilizada (ANVISA, 2013d).

Diversos são os canais possíveis de se obter informações da Anvisa: telefônico, postal, formulário eletrônico institucional (fale conosco® ou Serviço de Informação ao Cidadão – e-SIC®) ou mesmo presencial. Os requerimentos podem ser: indeferidos, deferidos ou deferidos parcialmente, sendo que no último caso, o acesso restringir-

se-á à parte não sigilosa do documento, mediante ocultação da parte sob sigilo (ANVISA, 2013d).

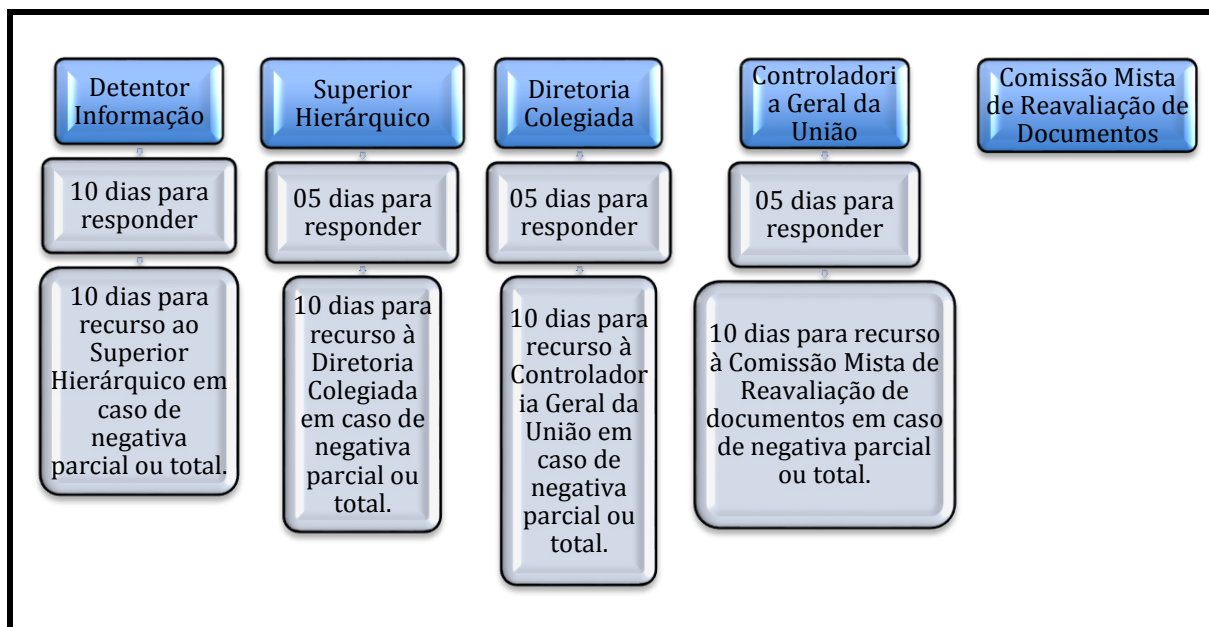
O Quadro 2 mostra os instrumentos normativos adotados pela Anvisa para fins de aprimoramento dos mecanismos de transparência regulatória.

Quadro 2 - Histórico normativo do Acesso à Informação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

Ano	Normativa	Conteúdo	Situação
2007	Decreto 6.062	n. Instituiu o Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação (PRO-REG)	Vigente.
2008	Portaria 422	n. Instituiu o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação	Vigente.
2012	Portaria 748-A	n. Institui a Comissão Permanente de Avaliação de Documentos Sigilosos (CPADS) no âmbito da Anvisa	Vigente
2012	Portaria 748-B	n. Define as informações que devem receber tratamento sigiloso	Vigente
2012	Portaria 748-C	n. Define os procedimentos para acesso e vistas de processos	Revogada pela Portaria n. 963/2013
2012	Portaria 1.583	n. Dispõe, no âmbito do Ministério da Saúde e entidades a ele vinculadas, sobre a execução da Lei no 12.527, de 18 de novembro de 2011, que versa sobre a Lei de Acesso à Informação, e do Decreto no 7.724, de 16 de maio de 2012, que a regulamenta.	Vigente.
2012	Portaria 1.553	n. Institui o Comitê de Informação e Informática (Ciinfo)	Vigente.
2012	Portaria 1.552	n. Institui a Política de Segurança da Informação e Comunicações (Posic)	Vigente.
2013	Portaria 963	n. Define o procedimento para fornecimento de cópia de documentos e vistas de autos no âmbito da Anvisa	Vigente.
2016	RDC n. 61	Cria a Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação (CGTAI)	Vigente.
2016	Lei 13.411	n. Altera a Lei n. 6.306/76 e Lei 9.782/99, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro	Vigente.

Negativas de acesso, parciais ou totais, podem ser sujeitas a solicitação de reconsideração, conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxo de avaliação das solicitações de acesso à informação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – Brasil - 2015



A Anvisa possui em sua estrutura a Gerência Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP), com atribuições voltadas, dentre outras, a “propor e coordenar a implementação da Política de Atendimento ao Público da Anvisa, bem como instrumentos e práticas de transparência ativa e acesso à informação” (ANVISA, 2016j).

Em 2016, a Anvisa, de forma inovadora, a partir de sua reestruturação, criou em sua estrutura organizacional, sob supervisão da GGCIP, a Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação (CGTAI). Esta Coordenação passou ter as seguintes competências (ANVISA, 2016j):

Art. 202. São competências da Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação:

- I - Propor o estabelecimento de normas e diretrizes para execução dos serviços de atendimento ao público, as prioridades e regras, bem como os prazos e etapas para cumprimento das obrigações;
- II - Acompanhar a execução da prestação do serviço de atendimento ao público e o cumprimento das exigências de qualidade e técnica dos serviços;
- III - Coordenar a execução de ações da Política de Atendimento, propondo revisão e atualização periódicas;
- IV - Gerir os sistemas de avaliação do atendimento ao público;
- V - Operacionalizar na Anvisa os requisitos trazidos pela Lei de Acesso à Informação, promovendo ações e programas de transparência ativa;

- VI - Auxiliar as demais unidades organizacionais na produção de conteúdo que permita o acesso à informação de forma objetiva, transparente, clara e em linguagem de fácil compreensão;
- VII - Auxiliar a produção de relatórios para disponibilização pública, inclusive abertos e não proprietários, tais como planilha e texto, de modo a facilitar a análise da informação;
- VIII - Propor critérios para acesso automatizado por sistemas externos em formatos abertos, estruturados e legíveis por máquina;
- IX - Atender e orientar o público quanto ao acesso a informações;
- X - Informar sobre a tramitação de documentos nas suas respectivas unidades;
- XI - protocolizar documentos e requerimentos de acesso a informações.

Em 28 de dezembro de 2016 foi publicada a Lei n. 13.411, que altera a Lei n. 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, e dá outras providências, e a Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Em seu preâmbulo, a Lei n. 13.411/16 destaca que a mesma objetiva dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro (BRASIL).

Art. 1º O art. 12 da Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, passa a vigorar com as seguintes alterações:

“Art. 12...

§ 10º A Anvisa definirá por ato próprio os mecanismos para dar publicidade aos processos de registro, de alteração pós-registro e de renovação de registro, sendo obrigatória a apresentação das seguintes informações:

I - status da análise;

II - prazo previsto para a decisão final sobre o processo;

III - fundamentos técnicos das decisões sobre o processo. (NR) (grifo do autor)

A Lei supracitada, além de reforçar a necessidade de transparência e publicidade dos processos regulatórios de registro e pós-registro de medicamentos, determina que a Anvisa defina em ato próprio os mecanismos a serem utilizados, destacando a importância que, minimamente, os fundamentos do processo de tomada de decisão sejam publicizados.

A ARS dos EUA também desenvolveu iniciativas objetivando fortalecer os mecanismos de transparência regulatória na cadeia de controle dos medicamentos.

2.2.2 Transparência Regulatória na *Food and Drug Administration* (FDA)

O presidente dos Estados Unidos da América, Barak Obama, em seu primeiro dia útil de trabalho (21 de janeiro de 2009), emitiu um memorando direcionado a todos os Departamentos e Agências do país (USA, 2009d). Este comunicado expressou o compromisso do seu governo em garantir um grau de abertura governamental “sem precedentes”, com o objetivo de atrair a confiança e participação da sociedade, fortalecendo os sistemas democráticos e promovendo a eficiência e efetividade das ações governamentais.

Em 19 de março de 2009, o Advogado Geral da União (*Office of Attorney General – OAG*) emitiu um memorando reafirmando as diretrizes do memorando presidencial, assim como apresentou novas orientações referentes ao entendimento de ação frente à política de liberdade de informação (*Freedom Of Information Act – FOIA*), passando a ser conduzida segundo o princípio de que: “em face de dúvida, a abertura prevalecerá” (USA, 2009b). Segundo orientação anterior do OAG, a proteção aos documentos era a regra, sob incentivo daquele departamento (USA, 2001).

A nova orientação do ministério da justiça implicou em restringir o acesso a informações somente nos casos excepcionais, definidos pela FOIA, tais como os relacionados com proteção nacional, segurança, privacidade, confidencialidade, processos legais, devendo ainda haver abertura parcial para as sessões que não se enquadrem nas exceções. Restrições de acesso sob a alegação de: constrangimento de servidores, exposição de erros ou falhas, assim como de medos de especulações não mais se sustentam. Ressalta ainda o caráter cooperativo do processo de transparência, reafirmando a necessidade de abertura proativa, ou seja, prévia a requerimentos (USA, 2009b).

Em junho daquele mesmo ano (2009) a FDA anunciou o projeto *Transparency Initiative* (USA, 2009a). Como parte do projeto, uma força tarefa foi constituída para desenvolver recomendações para otimização da transparência dos processos decisórios e operacionais da FDA.

Em 08 dezembro de 2009, o Departamento do Planejamento e Orçamento (*Office of Management and Budget – OMB*), emitiu o memorando M-10-06 (USA, 2009c), direcionado a todos os departamentos e Agências, apresentando as diretivas

para atendimento à solicitação da Casa Branca para o estabelecimento de uma abertura governamental irrestrita.

A abertura governamental baseia-se nos princípios de transparência, participação e colaboração. A transparência fornece à sociedade informações sobre as ações do governo. A participação permite que o cidadão contribua com a construção das políticas públicas agregando valor ao processo. A colaboração aprimora a efetividade do governo através de parcerias com outros níveis de governo (estadual e municipal) e com entidades de natureza privada. O alcance destes objetivos deveria ser buscado através dos seguintes passos: publicação das informações governamentais *on-line*, aprimorar a qualidade das informações, institucionalizar a cultura de abertura governamental e criar uma estrutura política favorável para a abertura governamental (USA, 2009c).

A publicização de informações na rede deve agregar tecnologias modernas e em formatos de acesso livre. As informações devem estar dispostas em tempos razoáveis e que permitam ser pesquisadas, recuperadas, carregadas (download) e indexadas. Sempre que possível, as informações devem ser disponibilizadas de forma proativa, ou seja, previamente a qualquer requisição (USA, 2000, 2009c).

A qualidade das informações divulgadas também é fator importante no processo de abertura governamental. A qualidade está relacionada à integridade, utilidade e objetividade do conteúdo, sendo esta última característica focada numa apresentação exata, direta, completa, confiável e não enviesada (USA, 2002).

O OMB determinou, ainda, prazos para que todas as Agências federais apresentassem Plano de Ação para implementação do projeto de abertura governamental e esclareceu a relação do processo com as redes de interação social informatizadas, devendo este plano estar alinhado com as diretrizes de controles organizacionais aos quais as Agências estão submetidas. Nos EUA o controle organizacional referente ao processo regulamentar é desempenhado pelo Departamento de informação e assuntos regulatórios (*Office Of Information and Regulatory Affairs - OIRA*), organização subordinada ao OMB (USA, 1995, 2010d, 2010e).

O Projeto Transparência americano foi estruturado em três fases:

Fase I: O básico sobre a FDA. Trata-se de ferramenta de esclarecimento ao público quanto ao escopo de atuação da Agência. Conta com perguntas frequentes,

arquivos de súmulas e vídeos. Em janeiro de 2010 foi lançado o sítio *FDA Basics*. Esta etapa incluiu ainda a construção de um *blog* (USA, 2010b, 2010c).

Fase II: Transparência para a sociedade. Em maio de 2010, a força tarefa do Projeto Transparência emitiu uma Consulta Pública (CP) com 21 propostas para aprimoramento da transparência do processo regulatório. Estas propostas cobriam tópicos de relatórios de eventos adversos, ações judiciais, importação, inspeções, registros, recolhimento (*recall*), penalidades administrativas, expondo o atual status de abertura, as razões para avanço no processo de publicização e as possíveis variáveis no processo. Tópicos relevantes também foram escrutinados, tais como: segredos comerciais, audiências públicas, petições públicas, políticas públicas, acesso à informação e consultorias *ad hoc*. Esta consulta pública visou sondar as expectativas da sociedade e definir as prioridades do projeto (USA, 2010c).

Fase III: Transparência para setor regulado. Em janeiro de 2011 a força tarefa do Projeto Transparência emitiu uma consulta pública com 19 propostas para aprimoramento da transparência do processo regulatório. Estas propostas abordaram procedimentos de comunicação da Agência, revisão do processo de registro, elaboração de guias/normas, processo de importação e sistemática de consultoria (FDA, 2011b).

Em junho de 2010, o OIRA emitiu um memorando (USA, 2010a) orientando as Agências quanto ao processo de abertura e simplificação do processo regulatório. Esta orientação considerou ainda a Orientação Executiva n. 12.866/93 da presidência (USA, 1993). Quanto ao processo de abertura, foram delineados sete princípios, que devem reger a abertura parcial, e os quatro referentes à abertura total, assim como outros quatro, referentes ao processo de simplificação normativa. Os princípios direcionam para a busca de especificidade e simplicidade; com definição de prioridades; em linguagem acessível e exata; com divulgação em locais acessíveis e em momento oportuno; e fazendo uso de gráficos e escalas, sempre que possível. O uso da internet como meio de divulgação ganhou destaque e importância neste processo.

No início de 2011, o presidente Barack Obama emitiu um memorando (USA, 2011g) cobrando a inclusão das ações ostensivas das Agências nos projetos de transparência. Em 06 de maio, a FDA e o Departamento de Serviços de Saúde Humana (*Department of Health and Human Services – HHS*), ao qual o primeiro se vincula, responderam aos questionamentos reiterando aderência ao projeto de

abertura governamental em curso (*Open Government*) (USA, 2011d). Em outubro de 2011 a FDA emitiu consulta pública (USA, 2011a) sobre 08 propostas de transparência das atividades ostensivas, com base nos programas de outras duas Agências de Referência (*Environmental Protection Agency – EPA – e Department of Labor - DOL*). Anunciou ainda a implementação de 3 das propostas listadas na fase II do *Transparency Initiative*. Em 2012 a FDA emitiu relatório expondo as contribuições à consulta pública supracitada, assim como seu entendimento frente ao tema (FDA, 2012d).

Em setembro de 2011 o OMB emitiu memorando (USA, 2011e) mostrando a necessidade de aprimorar não somente a quantidade de informação disponibilizada, como também, a qualidade; identificando que uma abertura inteligente (*smart disclosure*), a qual remete à abertura de informações complexas de forma padronizada, simples e acessível, e acima de tudo, de maneira que seja útil aos consumidores, munindo-os de informações para uma tomada de decisão mais acertada e transformando-os em fiscais da qualidade. Assim sendo, uma “*smart disclosure*” caracteriza-se por informações acessíveis, padronizadas, interoperantes, disponibilizadas em tempo oportuno e assegurando privacidade (USA, 2011c).

Em setembro de 2011, o Programa de abertura governamental americano (USA, 2011f) iniciou uma nova fase, chamada de Parceria Global de Abertura Governamental (*global Open Government Partnership - OGP*), a qual agrega outros atores no processo, tais como empresas e países diversos. O Brasil é um dos oito países fundadores do Programa, que alcançou 70 países em 2016 (OGP, 2016).

O processo de regulamentação⁸ foi identificado como carente de transparência. Assim sendo, em dezembro de 2011 a FDA emitiu um guia com sugestões para seu aprimoramento. Os guias tratam de orientações normativas não vinculantes com finalidade de orientar o cumprimento de normas. Segundo este documento, o ciclo de criação de um guia envolve: inicialização; priorização e plano de trabalho; desenvolvimento; revisão e emissão e divulgação (USA, 2011b).

Para o processo de inicialização foi recomendado a recepção de minutas de atores externos, publicação da Agenda Regulatória no site em vez do Diário Oficial, devendo haver um programa de priorização sistemático, claro e objetivo, com

⁸ Ação ou efeito de regulamentar, de impor regulamento; Conjunto das medidas legais ou regulamentares que regem um assunto, uma instituição, um instituto.

mecanismos de acompanhamento bem definidos, assim sendo, uma Análise de Impacto Regulatório (AIR) torna-se eminentemente necessária. A fase de desenvolvimento deve focar-se nos grupos de trabalho, assegurando a expertise necessária. A etapa de revisão deve ser dinamizada de modo a agregar as instâncias revisoras previamente, além da definição de prazos. No processo de finalização e divulgação, os prazos para conclusão e sistemática de publicização são alvos importantes (USA, 2011b).

Em junho de 2014, a FDA lançou o *OpenFDA.com*, site que reúne, de forma compilada, bases dados que poderão estimular inovação, avanços nos campos de pesquisa acadêmica, programas de educação e capacitação, e, por consequência, a proteção da saúde pública. Na fase inicial, foram divulgados milhões de relatórios submetidos à FDA, no período de 2004 a 2013, referentes a eventos adversos e problemas nos medicamentos registrados (USA, 2014).

A comunidade europeia, de forma similar, construiu um arcabouço robusto de transparência regulatória, estando junto como a FDA, na vanguarda da incorporação da abertura de dados como pilar da regulação moderna.

2.2.3 Transparência Regulatória na *European Medicines Agency* (EMA)

Desde 1965 a comunidade europeia atua no controle de produtos farmacêuticos, sendo que no início das atividades, suas ações tinham caráter apenas harmonizador, considerando o contexto das múltiplas instituições reguladoras de cada país membro. A Diretiva 65/65/EEC (EEC, 1965), que tratava dos procedimentos de regulação de produtos medicamentosos, foi sistematicamente emendada até a implementação de um órgão centralizador dos processos (66/454/EEC, 75/319/EEC, 87/21/EEC, 89/341/EEC, 89/342/EEC, 92/27/EEC, 92/23/EEC e 93/39/EEC) (EEC, 1965). A Agência Europeia para a Avaliação de Produtos Medicinais (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* – EMEA) foi estabelecida em 1993 pelo Regulamento 2309/93/EC (EC, 1993) da Comunidade Europeia (*European Community* – EC), sendo o código normativo para produtos farmacêuticos consolidado em maio de 2001 através da Diretiva 2001/83/E (EP;EU, 2001a).

Por meio do regulamento 726/2004 (EP;EU, 2004), de março de 2004, o Parlamento Europeu (*European Parliament* – EP) e a União Europeia (*European Union* – EU) alteraram a denominação da EMEA para EMA (*European Medicines Agency* – EMA), expandindo sua atuação no âmbito europeu.

O acesso a informações perpassa diversos instrumentos normativos da UE, desde a origem do tratado de sua formação (artigo 255), até o estabelecimento de uma cultura de abertura e transparência como formas de aproximação das instituições com os cidadãos. O regulamento 1049/2001/EC (EP;EU, 2001b) buscou reafirmar o princípio da transparência, estabelecendo os mecanismos de acesso, assim como a determinação de sua operacionalização.

Em 2006, a EMA regulamentou as determinações do regulamento 1049/2001/EC, por meio da resolução EMA/MB/203359/2006 (EMA, 2006), estabelecendo exceções para acesso a determinados documentos, tais como os relacionados aos temas de segurança, defesa e militares, relações internacionais e política econômica, fiscal e monetária. Excetua-se ainda documentos contendo segredos comerciais ou judiciários. Quanto aos documentos relacionados ao processo de tomada de decisão, estes somente podem ser disponibilizados após a efetivação do processo. Em todos os casos, os países membros podem apresentar veto à abertura. Uma sistemática de classificação define o grau de acesso, podendo ser classificados em: públicos, restritos ou confidenciais.

Em abril de 2007 a resolução EMEA/45422/2006 (EMA, 2007d) definiu os princípios para supressão de informações comercialmente confidenciais em documentos antes de sua divulgação. Neste mesmo ano, procedimentos padrões (EMA, 2007e, 2007a, 2007b) para abordagem de tratamento das solicitações de acesso, assim como para deleção de informações confidenciais foram instituídos. As informações comercialmente confidenciais podem ser categorizadas em: propriedade intelectual, know-how e segredos industriais, tais como fórmulas, programas, processos, patentes, entre outras; ou estratégias comerciais. Tais sigilos devem ser mantidos a menos que seja de interesse público a divulgação, sendo importante destacar que a divulgação não poderá comprometer o processo decisório. A normativa estratifica a abordagem referente à qualidade e manufatura dos produtos farmacêuticos (composição e desenvolvimento de formulação, substâncias ativas, produto final), informações clínicas e não clínicas, dados de inspeções e resultados das discussões científicas (EMA, 2008c). Os Chefes de Agências Reguladoras de

Medicamentos da Europa (*Heads of Medicines Agencies – HMA*) também participaram do processo de harmonização dos conceitos, de modo a assegurar unidade na abordagem dos requerimentos de acesso a informações (HMA, 2013).

Ao final de 2008 foi lançada uma minuta (EMA, 2008a) que tratava de aspectos operacionais para aplicar as diretrizes de abertura e acessibilidade à EMA, e baseava-se em dois pilares: solicitações de acesso e conteúdo proativamente disponibilizado, via website. Foi criado um grupo de assessoramento (*Access to Documents Advisory Group - ADAG*) para tutelar o avanço da política, especialmente no que se refere à classificação documental. Neste mesmo ano, uma primeira classificação foi tornada pública, definindo o carácter (público ou confidencial), possibilidade de acesso e necessidade de obturação, quando aplicável (EMA, 2008b).

Em 2009, a política de transparência foi colocada em consulta pública (EMA, 2009), sendo a versão final publicada em novembro de 2010 (EMA, 2010c), acompanhada da segunda tabela de classificação documental (EMA, 2010e). Apesar da evolução, relatos práticos de tentativas de acesso mostraram que a teoria não corroborava com a prática (WOLFE; GOTZSCHE;BERO, 2013). Como exemplo, a Prescrire, organização educativa sem fins lucrativos, submeteu 81 pedidos de acesso a EMA entre 2005 e 2009, dos quais muitos foram disponibilizados no website, alguns retificados, e outros quando disponibilizados, tiveram grande parte das informações obliteradas/borradas (PRESCRIRE, 2009).

Devido ao carácter vago da definição de qual informação poderia ser classificada como “comercialmente confidencial”, os HMA/EMA emitiram recomendações para harmonização no processo de classificação. Em junho de 2011, uma minuta de classificação pormenorizada de informações contidas nos processos de registro (EMA, 2011e) foi colocada em consulta, resultando em um Guia (EMA, 2012c). Este guia classifica as informações contidas nos dossiês em quatro tipos: informações comercialmente confidenciais; dados pessoais protegidos; análise caso a caso; e material publicizável. Concomitantemente, os HMA/EMA publicaram os princípios norteadores para o cumprimento do referido guia, detalhando aspectos importantes identificados durante o período de consulta pública (EMA, 2012e).

Considerando este novo cenário de transparência e abertura regulatória, alguns aspectos foram destacados, especialmente os referentes ao acesso a dados de estudos clínicos. Em novembro de 2012 um workshop foi realizado para debater os principais aspectos envolvidos no tema. Representantes da indústria, academia,

mídia, reguladores e pacientes estiveram presentes, encaminhando pela constituição de 05 comitês temáticos especializados: 01 - Proteção da confidencialidade dos pacientes (EMA, 2013f); 02- Formatos dos dossiês clínicos (EMA, 2013c); 03 - Operacionalização da acessibilidade (EMA, 2013g); 04 - Boas práticas analíticas (EMA, 2013d); e 05 - Aspectos Legais (EMA, 2013e).

Em 2013, pela primeira vez, desde a implementação da política de transparência, a legalidade da política foi questionada judicialmente, sendo a divulgação de informações de estudos clínicos suspensa temporariamente por determinação da suprema corte da União Europeia. Em maio do mesmo ano o comitê de meio ambiente, saúde pública e segurança alimentar apresentou emenda ao regulamento europeu ratificando a política de transparência adotada pela EMA, sendo esta aprovada unanimemente pelo Parlamento Europeu (EMA, 2013a). Em março de 2014, os regulamentos que regem as boas práticas em pesquisa clínica foram alterados e adequados à nova realidade de abertura governamental (EP, 2014).

Ainda no primeiro semestre de 2013, dois Guias foram publicados: procedimentos específicos para tornar públicas de informações referentes a indeferimentos de pedidos de registro (EMA, 2013j); e informações quando da suspensão ou cancelamento de registros (EMA, 2013i).

Em junho de 2013 foi colocada em consulta pública (EMA, 2013k) a política que regulamenta o acesso aos dados de estudos clínicos, com categorização das informações consideradas de acesso restrito. Devido ao elevado número de contribuições (EMA, 2013b) e intenso debate técnico, envolvendo academia, indústria farmacêutica, profissionais de saúde, pacientes, ARS e até mesmo instituições supranacionais da União Europeia (EMA, 2014f), como o *European Ombudsman* (OMBUDSMAN, 2014; TORJESEN, 2014), a EMA fomentou dois fóruns com estes atores-chave para debate de pontos críticos (EMA, 2014g). Em junho de 2014 o tema entrou em votação na agenda da diretoria colegiada (EMA, 2014j, 2014d), sendo aprovada e tendo a versão final publicada em outubro do mesmo ano (EMA, 2014e). Segundo a nova política, os dados serão disponibilizados de forma proativa, havendo perspectiva de que a Agência publique todos os ensaios clínicos iniciados a partir de janeiro de 2015; contudo, considerando os prazos de condução dos estudos somados aos prazos de análise, os relatórios completos somente serão proativamente disponibilizados por volta de 2019. Existe a pretensão de que os ensaios já realizados

sejam disponibilizados mediante requerimento dos interessados, devendo haver uma adequação paulatina (EMA, 2014l).

A divulgação de informações dos medicamentos constantes nos processos de registro são objeto de publicização desde 1995, via Parecer Público de Análise Europeu (*European Public Assessment Report - EPAR*) e o Resumo das Características dos Produtos (*Summary of Products Characteristics - SmPC*) (EC, 2009). O acesso a informações não publicadas é feito por sistema de solicitação virtual, devendo a resposta ser emitida em até 15 dias úteis. Em caso de negativa de acesso, o solicitante pode recorrer ao Ouvidor da União Europeia ou buscar cumprimento do seu direito junto à suprema corte europeia (EMA, 2014h).

Estes destacados avanços conquistados na UE não foram acompanhados pelas Autoridades Reguladoras da ALC, mesmo para aquelas consideradas como referências regionais.

2.2.4 Transparência Regulatória nas Autoridades Reguladoras de Referência Regionais (ARRR)

O compartilhamento de informações, e como este é feito, demonstra o grau de abertura governamental de cada país, e geralmente está relacionada com políticas de transparência regulatória e legislações federais. A situação política na região da América Latina e Caribe diverge significativamente entre os Estados membros, e esta divergência resulta em diferentes cenários de transparência regulatória.

No México, o *Instituto Federal de Acceso a la Información Pública* (IFAI) (IFAI, 2006) é responsável pelo controle e supervisão do cumprimento da lei federal de transparência e acesso a informações públicas (2002) (MEXICO, 2003) e da lei federal de arquivos (2012) (MEXICO, 2013). De forma pioneira no mundo, o IFAI foi o primeiro órgão responsável pela transparência governamental com autonomia constitucional, e responsabiliza-se por assegurar que os princípios de confiança, legalidade, independência, imparcialidade e objetividade prevaleçam no mérito do processo de tomada de decisões (IFAI, 2014). O processo de requerimento de acesso à informações é feito de forma centralizada (Infomex®), cabendo a resposta às demandas ao Comitê de Informação da Comissão Federal para a Proteção contra

Riscos Sanitários do México (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios – Cofepris) (INFOMEX, 2014). A despeito do sistema de requerimento de acesso, a Cofepris, proativamente, disponibiliza em seu sitio eletrônico uma listagem de todos os produtos farmacêuticos registrados, assim como o relatório de características técnicas dos mesmos, sendo esta abordagem chamada de transparência focada (COFEPRIS, 2014).

Na Colômbia, o Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos e Alimentos (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima*) divulga uma listagem de documentos e serviços de acesso público, tais como Relatório de Análise Técnica (RAT) para produtos aprovados, reprovados e retirados do mercado (INVIMA, 2014). Em Cuba, o Centro para o Controle Estatal de Medicamentos, Equipamentos e Dispositivos Médicos (*Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos - Cecmed*) disponibiliza Relatório Resumido dos produtos e listagem dos produtos aprovados e cancelados; contudo, os RATs não estão acessíveis (CECMED, 2014).

Na Argentina, a Agência Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – Anmat*) divulga listagem dos medicamentos aprovados, mas somente em formato de consulta (sem possibilidade de *download*). Apesar da disponibilização das bulas de alguns produtos, os Relatórios Públicos de Análise (*Public Assessment Report PAR*) e Relatório Resumido das Características do Produto (*Summary Public Characteristics - SPC*) não são disponibilizados (ANMAT, 2014).

O Quadro 3 compara documentos e atividades desenvolvidas por cada agência no campo da transparência regulatória do ciclo de vida do medicamento.

Quadro 3 - Grau de transparência nas Autoridades Reguladoras de Referência Regionais (ARRR), Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA) – 2015

	EMA	FDA	COFEPRIS	CECMED	INVIMA	ANVISA	ANMAT
Parecer Técnico Público de Reprovação	✓	∅	✓	∅	✓	✓	∅
Relatório Técnico do Produto	✓	✓ ^b	✓	✓	∅	∅	∅
Plataforma de registro de Estudo Clínico	✓	✓	∅	✓	∅	✓	✓ ^a

(continua)

Quadro 3 - Grau de transparência nas Autoridades Reguladoras de Referência Regionais (ARRR), Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA) – 2015

	EMA	FDA	COFEPRIS	CECMED	INVIMA	ANVISA	ANMAT
Lista de Medicamentos Aprovados	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓
Infraestrutura institucional para acesso à informação	✓	✓	✓	∅	∅	✓	∅
Acesso aos relatórios de inspeção e de auditorias	✓	✓ ^b	∅	∅	∅	∅	∅
Acesso aos relatórios de estudos clínicos	✓ ^a	∅	∅	∅	∅	∅	∅

Notas: ✓ = divulgam; ∅ = não divulgam; a. Legalmente previsto, mas não operante. b. mediante requerimento; c. pesquisa aos websites das agências. Cofepris: *Mexican Federal Commission for the Protection Against Health Risks*; Cecmed: *State Control of Drugs and Medical Devices of Cuba*; Invima: *National Institute of Food and Drug Surveillance of Colombia*; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Anmat: *Argentine National Administration of Drugs, Food and Medical Technology*.

(conclusão)

A Anvisa tem incorporado a essência da abertura regulatória e adaptado sua abordagem quanto ao amplo acesso a informações, tendo como princípio a premissa de que o acesso é a regra e o sigilo é a exceção. Apesar da evolução normativa referente às garantias de amplo acesso a dados, o processo ainda está circunscrito às solicitações individuais; métodos de publicização proativa ainda não fazem parte da rotina de ação da Anvisa, provavelmente por conta de limitações tecnológicas e de recursos humanos.

Apesar de o arcabouço legal ser consistente e os sistemas de infraestrutura serem adequados para atender às solicitações de informações, a Anvisa ainda não alcançou - e carece de - padrões mínimos de transparência proativa no campo farmacêutico (ANVISA, 2014d). Situação semelhante pode ser observada nas ARRR.

Por outro lado, a EMA e a FDA têm estabelecido padrões rigorosos do campo da transparência regulatória. Apesar do pioneirismo da FDA com iniciativas de transparência regulatória (USA, 1966), a agência europeia destaca-se como referência mundial em políticas de abertura e publicização regulatória no campo das ciências farmacêuticas (EP, 2004; EMA, 2006).

Neste contexto, essas experiências internacionais têm potencial para servir de referencial teórico e prático para agências menos desenvolvidas para fins de alcance

de padrões mínimos de transparência regulatória. Por outro lado, este processo de referenciamento deve orientar-se e considerar as capacidades e especificidades locais e regionais.

3 JUSTIFICATIVA

O desabastecimento de produtos farmacêuticos, ausência de tratamentos para doenças raras e os altos custos de tratamentos medicamentosos externam um danoso achaque à saúde pública. Cabe ao governo, especialmente à Anvisa, o desenvolvimento de políticas e regulamentos que mitiguem tais eventos. Uma política de Transparência Regulatória bem elaborada e bem estruturada tende a contribuir efetivamente para o enfrentamento dos problemas supracitados.

A implementação de um sistema de Transparência Regulatória no Brasil, fornecendo bases teóricas para a disponibilização de informações de forma a cumprir as determinações da LAI, tende a sedimentar a Anvisa no cenário internacional como agente referencial no contexto de Boas Práticas Regulatórias.

Apesar da aprovação da LAI, pode ser verificado que, no caso das agências reguladoras, muitas informações são omitidas e não divulgadas por falta de uma política de publicização eficiente que incentive a Transparência Regulatória e assegure a confidencialidade das informações.

O ciclo de vida de um medicamento envolve três momentos: desenvolvimento, registro e pós-comercialização. O primeiro envolve o desenvolvimento de provas de segurança e eficácia para fins de registro, tais como: estudos clínicos e estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE). O segundo materializa-se pela submissão à ARN, pelo Detentor do Registro do Medicamento⁹ (DRM) (ANVISA, 2012f), das provas de segurança e eficácia do produto e compreende, ainda, inspeções *in loco*¹⁰ para verificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas Laboratoriais (BPL) e Boas Práticas Clínicas (BPC), estudos de estabilidade, controle da qualidade, etc. A terceira etapa, também chamada de farmacovigilância, avalia o desempenho do produto quando disponibilizado no mercado em larga escala. Algumas atividades perpassam por mais de uma fase, como os estudos clínicos fase IV e inspeções de auditoria ou recertificação, que ocorrem também na fase pós-registro.

⁹ Detentor do registro do medicamento: titular do registro/cadastro do medicamento junto à Anvisa, responsáveis pela manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos para a saúde até o consumidor final.

¹⁰ *In loco* é uma expressão em latim, que significa "no lugar" ou "no próprio local" e é equivalente à expressão *in situ*.

Todos os dados gerados no ciclo de vida de um medicamento são mantidos pela Anvisa, e sua divulgação necessita de prévia classificação quanto à confidencialidade, de maneira a assegurar o direito à informação preconizada pela LAI, ao mesmo tempo em que não incorra em divulgação de informações que caracterizem vantagem competitiva desleal para os agentes econômicos envolvidos.

A adoção de mecanismos de Transparência Regulatória integra função central nas agendas das Agências Reguladoras de referência mundiais, tais como FDA (FDA, 2012d), EMA (EMA, 2014e), *Health Canada* (CANADA, 2014), Agência Regulatória para Medicamentos e Produtos para Saúde do Reino Unido (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA*) (MHRA, 2005), assim como nas ARRRs (ANVISA, 2012d; ANMAT, 2014; CECMED, 2014; COFEPRIS, 2014; INVIMA, 2014). Neste contexto, uma análise dos mecanismos de consolidação de políticas de acesso à informação no Brasil e em agências reguladoras de referência faz-se importante, seguida de discussão dos aspectos técnicos, legais e éticos envolvidos no processo de publicização de informações.

A publicização de informações envolve diversos aspectos que devem ser considerados para atender de forma plena o direito de acesso à informação sem lesar outros direitos outrora importantes. Neste contexto, arrazoar sobre quais, como, de que forma e em que momento informações de natureza regulatória podem e/ou devem ser divulgadas faz-se indispensável, e estes questionamentos que serão abordados nesta tese. Paralelamente, as repostas e/ou entendimentos a respeito das melhores abordagens ao tema dirigem para a necessidade de uma avaliação criteriosa de seus impactos sobre a sociedade, setor produtivo e políticas públicas.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar os instrumentos de Transparência Regulatória aplicáveis à cadeia de controle de medicamentos no Brasil e contribuir para sua institucionalização.

4.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a evolução da regulação e regulamentação do acesso a informações e elementos da cadeia de controle de medicamentos, e comparar com referenciais internacionais das Américas e da Europa.
- Propor instrumentos para disseminação e estruturação documental técnica.
- Examinar e avaliar os prováveis benefícios, riscos, custos e efeitos no contexto do desenvolvimento e implementação de uma política de Transparência Regulatória.

CAPÍTULO 1: MÉTODOS

5 MÉTODOS

Para a construção deste trabalho foi utilizada uma abordagem exploratória qualitativa e descritiva da cadeia de regulação e controle dos medicamentos, empregando técnica de análise documental.

A abordagem exploratória pretende identificar modelos de enfrentamento do assunto e familiarizar-se com o mesmo. Por fim, uma avaliação sobre quais teorias ou conceitos existentes são mais viáveis para aplicação a um determinado problema ou se novas teorias e conceitos devem ser desenvolvidos.

5.1 EVOLUÇÃO DA REGULAÇÃO E REGULAMENTAÇÃO DO ACESSO À INFORMAÇÃO

Para avaliar o desenvolvimento da regulação e regulamentação do acesso a informações da cadeia de regulação e controle de medicamentos na Anvisa, esta foi estratificada em três processos (Desenvolvimento, Registro e Pós-mercado), conforme o método de delineamento adotado pela Anvisa na definição de macroprocessos organizacionais.

A partir da consulta aos instrumentos normativos e abordagens técnicas em vigor no Brasil, grupos de informações e elementos documentais foram analisados, utilizando os seguintes parâmetros: estrutura documental e grau de confidencialidade e/ou sigilo das informações. Os dados obtidos foram classificados e agrupados quanto ao mérito (natureza dos dados) e extensão de acesso (quantidade dos dados que são considerados não confidenciais e/ou sigilosos), assim como as respectivas sistemáticas de publicização adotadas.

De forma paralela, os dados e perspectivas pesquisados foram comparados com aqueles de ARS internacionais de referência, a saber, FDA, EMA e ARRR, com o objetivo de estabelecer um histórico normativo e regulamentar do tema. Para isso,

foi realizada consulta aos websites das ARS (Anvisa¹¹, EMA¹², FDA¹³, Cecmed¹⁴, Anmat¹⁵, Cofepris¹⁶ e Invima¹⁷), tendo como referência, primariamente, os guias e métodos empregados para contextualizar o progresso da regulação e regulamentação do acesso à informações da cadeia de controle de medicamentos sob o contexto das ARS.

5.1.1 Abordagem

A avaliação da Transparência Regulatória dos processos de regulação e regulamentação da cadeia de controle dos medicamentos de uso humano foi segmentada em dois diferentes enfoques: externa, quando da abertura de dados ao público em geral, e interna, quando o compartilhamento de informações se dá entre Agências Reguladoras.

As análises sedimentaram-se nas funções dos diversos atores envolvidos no processo de Transparência Regulatória (profissionais de saúde, reguladores, setor regulado, sociedade e academia), reforçando e reiterando a imprescindível necessidade de manutenção e proteção de informações comercialmente confidenciais ou de natureza pessoal.

Na fase exploratória da pesquisa, os documentos e informações que, via de regra, integram a cadeia de controle do medicamento foram relacionados, caracterizados, classificados e confrontados às exigências de classificação documental vigentes no Brasil e nas Agências reguladoras de referência. A cadeia de regulação e controle dos medicamentos foi estratificada em três grupos: desenvolvimento, registro e monitoramento pós-mercado (Ver Figura 2).

¹¹ www.anvisa.gov.br

¹² www.ema.europa.eu

¹³ www.fda.gov

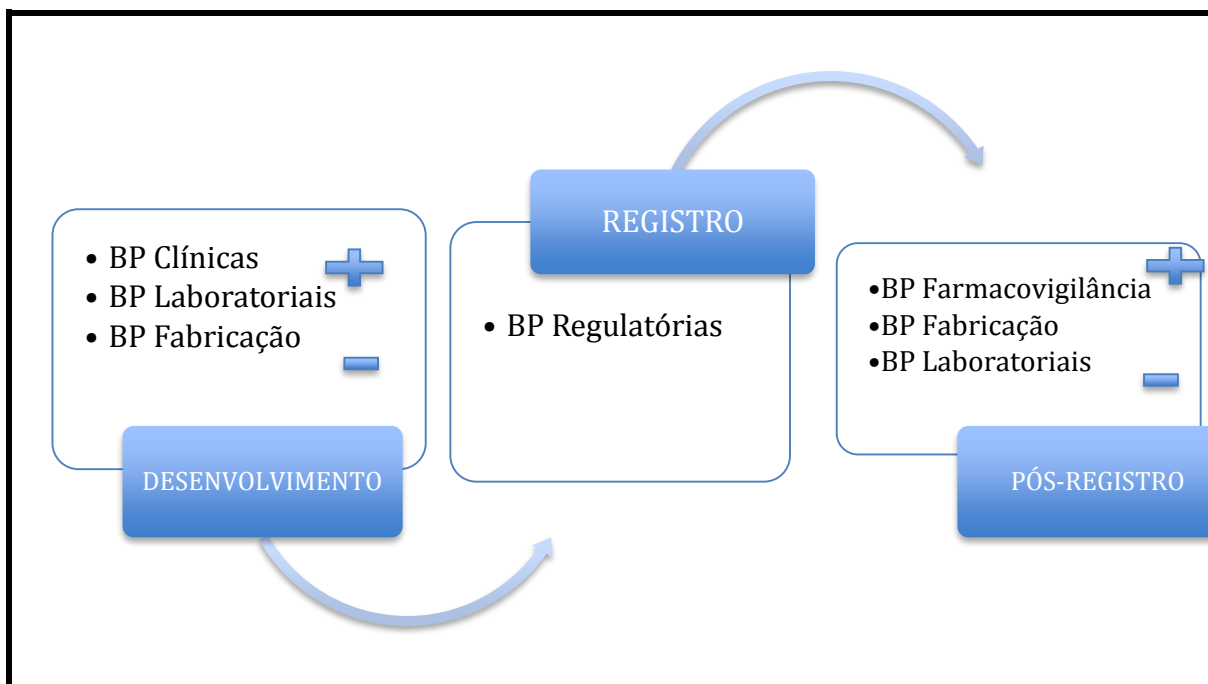
¹⁴ www.cecmed.cu

¹⁵ www.anmat.gov.ar

¹⁶ www.cofepris.gob.mx

¹⁷ www.invima.gov.co

Figura 2 - Cadeia de regulação e controle do medicamento no Brasil - 2017



Nota: BP = Boas Práticas

Na fase de desenvolvimento, a abordagem foi sobre os ensaios clínicos de segurança e eficácia, que se materializam via relatórios.

Na fase de registro foi avaliada a conformidade dos dossiês submetidos à Anvisa para fins de autorização para comercialização. Figura-se neste escopo os apontamentos resultantes dos processos de análise técnica, além de fontes de informações compiladas, como bulas e pareceres técnicos.

Na fase pós-registro foram avaliados os relatórios de auditorias e registros de farmacovigilância. Apesar das atividades de inspeção para fins de certificação de cumprimento de Boas Práticas (BPF, BPC e BPL) serem atemporais, ou seja, podem ser conduzidas em diferentes etapas do ciclo de controle do medicamento, desde previamente ao desenvolvimento ou registro, ou mesmo paralelamente a qualquer destas etapas, e, considerando a similaridade da natureza destes documentos aos relatórios de auditoria, os mesmos serão abordados nesta etapa.

5.2 PROPOSTAS DE MÉTODOS E INSTRUMENTOS PARA DISSEMINAÇÃO E ESTRUTURAÇÃO DOCUMENTAL TÉCNICA

Para elaborar propostas de instrumentos e métodos para disseminação e estruturação de informações e dados regulatórios da cadeia de controle dos medicamentos foram utilizados referenciais de melhores práticas (*benchmarking*).

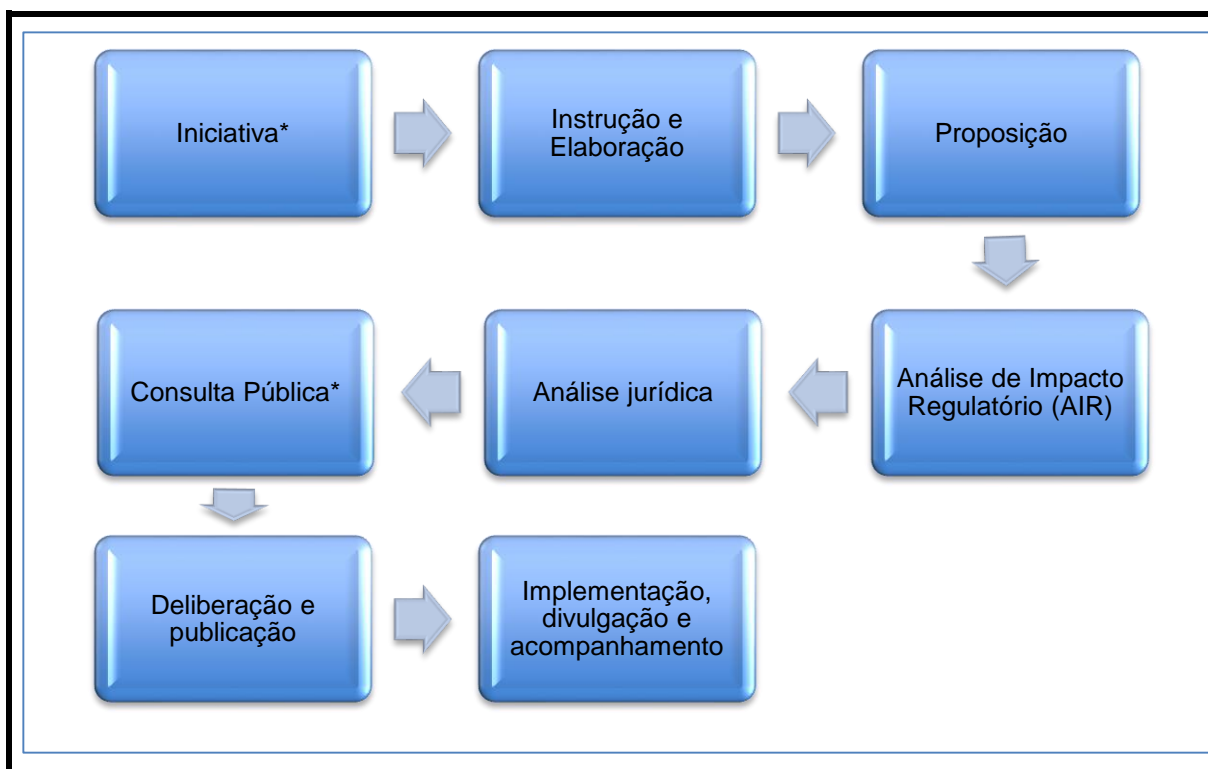
5.2.1 Abordagem

Na fase construtiva do trabalho, considerando a AIR, e após analisar os documentos que compõem a cadeia de regulação do medicamento no Brasil, comparando-os com modelos internacionais, foram apresentadas propostas para institucionalização e harmonização de modelos de estruturação e classificação de informações, considerando aspectos de Transparência Regulatória interna e externa.

Para as etapas da cadeia de regulação do medicamento que não possuíam estrutura normativa, ou que a existente foi considerada deficitária, foram construídas propostas normativas. Estas foram estruturadas conforme o modelo de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC), que determinam obrigações e têm caráter vinculante.

É importante mostrar a sequência das etapas do processo de regulamentação, representadas Figura 3:

Figura 3 - Fluxo de regulamentação de resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017



Nota: *Etapas que requerem aprovação da Diretoria Colegiada

Para as etapas da cadeia de regulação do medicamento que já possuíam estrutura normativa adequada, ou mesmo suficiente, foram propostas Notas Técnicas.

Para as situações onde ferramentas de transparência incorram em alteração de procedimentos vigentes, mas sem afetar ou demandar instrumentos regulamentares, novas recomendações e abordagens foram sugeridas, de maneira a otimizar o resultado dos processos que já estejam em operação.

As propostas apresentadas abordaram critérios de coleta, tratamento, organização e análise de dados e informações utilizadas e resultantes do processo de tomada de decisão, enfatizando melhores práticas e métodos para a disseminação proativa do conhecimento produzido em vigilância sanitária (ciclo de vida dos medicamentos).

5.3 ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO

O exame e avaliação dos prováveis benefícios, custos e efeitos, no contexto do desenvolvimento e implementação da política de Transparência Regulatória ou no contexto da atuação regulatória, conhecida como Análise de Impacto Regulatório (AIR), foi feita utilizando o formulário descrito no APÊNDICE A - Indicadores e descritores para Análise de Impacto Regulatório, o qual utiliza alguns conceitos e elementos do Método MACBETH (*Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique*) de Apoio Multicritério à Decisão (AMD), mesma abordagem adotada pela Anvisa.

5.3.1 Abordagem

Na presente pesquisa, a análise foi conduzida observando as informações disponíveis no Formulário de Análise de Impacto Nível 1 e 2. Após as escolhas dos descritores que melhor refletem os impactos previstos pela proposta para cada critério avaliado, o modelo desenvolvido calcula escores, possibilitando a classificação dos impactos nos grupos afetados conforme descrito no Quadro 4 (ANVISA, 2016f).

Quadro 4 - Classificação do impacto nos grupos avaliados – 2017

Classificação do Impacto	Descrição
Impacto Negativo	A proposta apresenta repercussão negativa para os agentes afetados. Espera-se que os agentes afetados ofereçam resistência à proposta.
Impacto 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.

(ANVISA, 2016f)

CAPITULO 2: RESULTADOS E DISCUSSÃO

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir estão descritas as abordagens adotadas pelo Brasil nas etapas de desenvolvimento, registro e pós-registro da cadeia de controle dos medicamentos. Paralelamente o contexto nacional, experiências internacionais na temática foram apresentadas. Por fim, instrumentos de enfrentamento dos desafios de instituição de uma política de transparência regulatória foram propostos e uma análise de impacto regulatório destas foi conduzida.

6.1 TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NO DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

O desenvolvimento farmacêutico de um medicamento compreende etapas que vão desde a sua concepção até a constatação de sua eficiência, perpassando pela comprovação de segurança e eficácia do produto. A etapa Desenvolvimento resulta em um compilado de documentos que deve ser submetido à ARS para fins de registro, ou alterações pós-registro, do respectivo medicamento investigado, chamado no Brasil de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM). O DDCM deve ser protocolado e avaliado pela Anvisa, sempre que o estudo clínico for realizado total ou parcialmente em território nacional (ANVISA, 2015n).

Adicionalmente aos testes pré-clínicos¹⁸, o plano de desenvolvimento de um novo produto envolve a realização de ensaios clínicos em seres humanos com o objetivo de descobrir, ou confirmar, os efeitos clínicos ou farmacológicos ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia (ANVISA, 2015n).

¹⁸ Testes pré-clínicos: testes para verificação de toxicidade e eficácia dos compostos candidatos a fármaco conduzidos *in vitro* e *in vivo* (animais de laboratório).

Além dos testes realizados nos ensaios clínicos, a segurança do medicamento experimental deve ser avaliada periodicamente durante todo o ciclo de vida do produto (ANVISA, 2015n). Pesquisas clínicas de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos podem ser subdivididas em quatro fases, a saber (MS, 1997) (vide Figura 4):

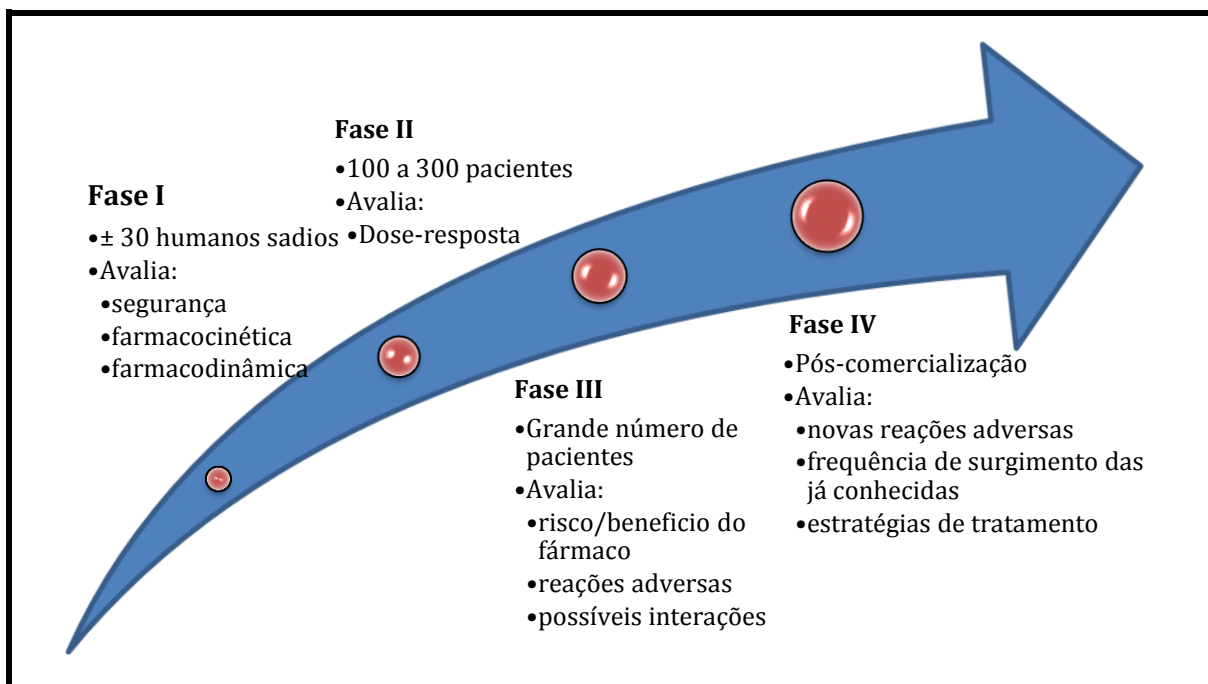
Fase I - primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, geralmente saudáveis, para avaliação de segurança, farmacocinética e/ou farmacodinâmica da droga. Esta fase geralmente envolve um número reduzido (em torno de 30) de sujeitos de pesquisa, utilizando doses subterapêuticas;

Fase II – pesquisa com alguns voluntários acometidos pela doença (100-300), para avaliação de dose-resposta, sendo assim um estudo terapêutico piloto, com objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados (Fase III);

Fase III – estudo com grande número de pacientes, para avaliar risco/benefício do fármaco, reações adversas e possíveis interações clinicamente relevantes. Denominado também como estudo terapêutico ampliado, considerando que tem como objetivo a determinação do valor terapêutico relativo;

Fase IV – estudos de vigilância pós-comercialização para verificar novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.

Figura 4 - Fases do desenvolvimento de um medicamento no Brasil - 2017



O DDCM dá suporte à tomada de decisão dos agentes reguladores quando da autorização para condução do estudo, e posteriormente quando da comercialização de novos produtos ou tratamentos. Os ensaios clínicos são parte de um processo de pesquisa clínica na busca de novos produtos ou novos tratamentos, ou mesmo no aprimoramento dos já existentes.

De acordo com os princípios de BPC, os ensaios clínicos deveriam ser registrados em uma plataforma pública, e os resultados, positivos ou negativos, deveriam ser publicizados assim que o estudo findasse, entretanto, este ato nem sempre se materializa.

Após início do estudo clínico, o patrocinador deve submeter à Anvisa relatórios de segurança e de progresso parciais (anualmente). Até um ano após o fim do estudo clínico, cabe ao patrocinador apresentar Relatório Final contendo, minimamente, as seguintes informações (ANVISA, 2015n):

- I- Título do ensaio clínico;
- II- Código do protocolo;
- III- Discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;
- IV- Descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;
- V- Descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;
- VI- Análise estatística;
- VII- Número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;

- VIII- Relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;
- IX- Os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e
- X- Racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

Desde 2009, a Anvisa disponibiliza mecanismos para que a sociedade possa consultar quais Ensaio Clínicos estão autorizados pela agência para serem conduzidos no Brasil. Com o objetivo de dar maior transparência e prestar informações importantes e necessárias para a população, essa ferramenta de busca informa quais estudos estão autorizados para um determinado tipo de doença. Adicionalmente é possível obter informações sobre os locais de realização dos ensaios, bem como os médicos responsáveis pelo protocolo. Há ainda a possibilidade de checagem se um determinado estudo clínico está autorizado a ser conduzido em território nacional por meio do número do Comunicado Especial (CE)¹⁹ (ANVISA, 2014b).

Apesar da significância do objeto, o sistema de busca e consulta supracitado mostra-se limitado e inflexível, não utilizando descritores de busca minimamente acessíveis. O sistema de busca não permite que uma busca de todos os ensaios clínicos por período, tampouco possui ferramentas de descarregamento (download) dos resultados inquiridos. Os resultados da busca fornecem poucas informações referentes ao mérito dos estudos, informando tão somente o status, que quando não está “em branco”, limita-se a informar se o estudo foi anuído, iniciado ou finalizado, sem qualquer menção aos resultados finais dos estudos.

Pelo exposto, vislumbra-se que o banco de dados de protocolos clínicos da Anvisa não fornece informações minimamente suficientes para alcançar o fim almejado, que seja, dar maior transparência e prestar informações precisas à população.

Os DDCM, Relatórios Parciais e Finais, que materialmente contém informações relevantes, e poderiam contribuir significativamente para o aprimoramento do processo de expansão de ferramentas de Transparência Regulatória, infelizmente, não são publicizados ou disponibilizados ao público em geral.

O Projeto de Lei do Senado (PLS) n. 200/2015, que dispõe sobre princípios, diretrizes e regras para a condução de pesquisas clínicas em seres humanos por

¹⁹O Comunicado Especial (CE) é o documento emitido pela Anvisa para controle e rastreamento dos ensaios conduzidos no Brasil.

instituições públicas ou privadas, foi aprovado no Senado Federal em fevereiro de 2017, seguindo para a Câmara dos Deputados para apreciação. O projeto possui um capítulo exclusivo para tratar da publicidade, da transparência e do monitoramento das pesquisas clínicas (BRASIL, 2015).

CAPÍTULO VIII
DA PUBLICIDADE, DA TRANSPARÊNCIA E DO MONITORAMENTO DA
PESQUISA CLÍNICA

Art. 38. A pesquisa clínica será registrada junto à instância nacional de ética de pesquisa clínica e terá seus dados atualizados em sítio eletrônico de acesso público, nos termos do regulamento.

Art. 39. O investigador principal enviará anualmente relatório sobre o andamento da pesquisa ao CEP que a tenha aprovado.

18

Art. 40. O investigador principal encaminhará os resultados da pesquisa para publicação em veículo de divulgação científica ou no sítio eletrônico de que trata o art. 38.

§ 1o O investigador principal encaminhará, ao CEP, os resumos das publicações e seus dados bibliográficos, para que sejam disponibilizados no sítio eletrônico de que trata o art. 38.

§ 2o Os participantes da pesquisa serão comunicados, pelo investigador principal, mediante o emprego de meios adequados e em linguagem clara e acessível para leigos, dos resultados da pesquisa de que tenham participado.

Art. 41. As reações ou eventos adversos ocorridos durante a pesquisa clínica são de comunicação obrigatória à instância nacional de ética de pesquisa clínica e ao CEP que tenha aprovado a pesquisa.

Parágrafo único. Em caso de ensaios clínicos com finalidade de registro de produtos sujeitos a avaliação sanitária, as reações ou os eventos adversos ocorridos durante a condução desses estudos devem ser comunicados também à autoridade sanitária.

Art. 42. As violações do protocolo de pesquisa são de comunicação obrigatória à instância nacional de ética de pesquisa clínica e ao CEP que tenha aprovado a pesquisa.

Art. 43. A descontinuidade de pesquisa clínica em andamento, em caráter temporário ou definitivo, é de comunicação obrigatória ao CEP que a aprovou, devendo o investigador principal apresentar, junto com a notificação da descontinuidade, as justificativas técnico-científicas que embasaram a decisão, além de entregar àquele colegiado, no prazo de trinta dias, relatório circunstanciado com os resultados obtidos até o momento da interrupção.

§ 1o Em caso de ensaio clínico, além da documentação especificada no caput, o pesquisador principal apresentará um plano de acompanhamento dos participantes da pesquisa.

§ 2o A descontinuidade de pesquisa clínica por motivos não relevantes, de acordo com a avaliação do CEP competente, é considerada infração ética e sujeitará o infrator às sanções previstas no art. 44.

Conforme trecho acima transcrito, o artigo n. 38 determina a obrigatoriedade de publicização de ensaios clínicos em sítio eletrônico específico.

6.1.1 Publicização de Ensaio Clínicos

O Relatório de Estudo Clínico (REC) é um importante componente do dossiê de registro de novos produtos farmacêuticos, mostrando evidências de segurança e eficácia dos produtos respectivos. Ocasionalmente, registro de produtos genéricos demandam ensaios clínicos comparativos entre os produtos de referência e os produtos teste, chamados de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE), cuja principal função é demonstrar um perfil de eficácia.

Um amplo acesso aos REC para escrutínio público tende a fortalecer a imagem das ARS perante a comunidade, considerando que esta ação expressa a confiança e a segurança da agência em seu processo de tomada de decisão. A abertura de dados brutos dos REC permitiria a realização de análises externas e independentes, assim como, meta-análises que podem potencializar a qualidade das pesquisas em saúde pública, podendo ainda revelar fatores de risco desconhecidos ou idiosincrasias de produtos que foram submetidos a estudos clínicos únicos.

O acesso público aos dados brutos dos ensaios clínicos pode recuperar a confiabilidade da sociedade na adoção de BPC pela indústria farmacêutica. Tal confiança tem sido abalada pelas diversas publicações expondo vieses metodológicos que resultaram em aprovação de produtos ineficazes, ou mesmo danosos. Apesar de algumas empresas farmacêuticas divulgarem proativamente os REC de alguns produtos (NISEN;ROCKHOLD, 2013), o setor farmacêutico mostra resistência em aceitar uma diretiva de abertura governamental (PHRMA, 2001). Desde o início de 2015, sob o respaldo do Parlamento Europeu, a EMA tem divulgado proativamente todos os REC, incluindo dados brutos (EMA, 2014e).

Em 2005 o Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (*International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE*), instituição que congrega os periódicos de maior significância no setor, estabeleceu que a publicação de artigos científicos que envolvam ensaios clínicos deva ser condicionada ao cadastro do respectivo estudo em base de dados de acesso público antes de seu início (DE ANGELIS, C. *et al.*, 2004; NISEN;ROCKHOLD, 2013). O ICMJE estabeleceu ainda critérios técnicos para direcionar o processo de registro, definido ainda princípios éticos norteadores aos periódicos associados (DE ANGELIS, C. D. *et al.*, 2005). Tal medida, apesar de positiva, não teve o resultado esperado, e por não possuir caráter

vinculante, não tem sido minimamente seguida pelos periódicos membros do ICMJE (MATHIEU *et al.*, 2009).

Tendo em consideração a necessidade de conciliar a confidencialidade dos voluntários, ou direitos autorais dos autores e a premência do acesso aos dados de suporte de estudos clínicos, a ICMJE propôs a adoção de alguns princípios, tais como: autores de análises secundárias devem cumprir as condições previamente estabelecidas quando do compartilhamento; devem referenciar os autores das análises primárias, concedendo os respectivos créditos; e, devem destacar e justificar os resultados, sempre que diversos dos originais (TAICHMAN *et al.*, 2016b, 2016a).

Neste contexto, grandes companhias farmacêuticas, como Roche e GlaxoSmithKline, têm estabelecido plataformas para publicizar dados de relatórios clínicos (BUTLER, 2012; HARRISON, 2012). Contudo, a publicização adotada pelas empresas farmacêuticas espelha o mesmo perfil das publicações em periódicos, ou seja, seletiva, enviesada e incompleta (Drug-trial data, 2013). Acrescenta-se ainda o fato que estas condicionam o acesso a acordos de confidencialidade e restrições de uso e divulgação, restrições estas incompatíveis com princípios de boas práticas em publicação concernente às indústrias farmacêuticas (WAGER; FIELD; GROSSMAN, 2003).

A publicização de informações, em qualquer nível, deve considerar o público alvo. Neste sentido, um modelo único de REC pode não atender às necessidades dos diferentes atores envolvidos nos processos de controle social.

No Brasil, o registro de medicamentos novos requer a apresentação de relatórios de segurança e eficácia (relatório de ensaios não clínicos e REC fase I, II e III). É considerado medicamento novo aquele com Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados. Estes REC aplicam-se ainda para os casos de nova associação em dose fixa, nova forma farmacêutica, nova concentração, nova via de administração, nova indicação terapêutica e de medicamento com mesmo(s) IFA de medicamento novo já registrado (que não se enquadrem como genéricos ou similares) (ANVISA, 2014j).

A Anvisa não dispõe de um guia ou ato normativo estabelecendo a estrutura e as informações mínimas que devam integrar o REC. Contudo, considerando que os ensaios clínicos visam subsidiar autorizações para registro em diversos países, os

patrocinadores e pesquisadores tendem a utilizar modelos plurais que atendem às principais ARS.

O modelo regularmente utilizado é o Guia E3 do ICH²⁰, que define o formato e conteúdo dos relatórios de ensaios clínicos a serem submetidos às ARS membros da coalisão tripartite de harmonização (ICH, 1995). Este modelo de REC formalmente adotado por diversos países, e informalmente pela Anvisa, contém as informações necessárias a dar subsídio à tomada de decisão. Apesar de a completude dos documentos ser positiva e necessária, a linguagem relativamente técnica e descritiva utilizada nos REC tende a causar confusão e inibir o acesso à informação desejada por cidadãos leigos ou mesmo para profissionais não especializados. Assim sendo, a adoção de um REC resumido e com linguagem não técnica permitiria um refinamento do acesso à informação, metodologia já adotada pela EMA (EP, 2014).

Minimamente, os REC poderiam ser estratificados em duas versões adicionais. Uma, sistematizando os achados e mantendo um nível técnico de acurácia e precisão de forma mais objetiva e menos descritiva, priorizando as conclusões e resultados, podendo ser denominado REC resumido técnico (REC-rt). Outra versão do REC, de forma similar, poderia espelhar-se na versão resumida da REC, mas utilizando linguagem não técnica, adequada ao público leigo, podendo ser denominado REC resumido leigo (REC-rl).

O REC-rt atenderia aos anseios de profissionais com capacidade técnica razoável, mas não especializados no ramo, tais como profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, dentistas, entre outros), agentes do setor regulado e pesquisadores acadêmicos.

Os dados brutos são tratados e manejados previamente à sua inserção no REC, e, via de regra, não são agregados ao REC. A ausência dos dados brutos tende a limitar ou inviabilizar o controle externo, especialmente o acadêmico, considerando que tais dados são essenciais para fins de reanálises e meta-análises, permitindo reprodução dos cálculos e avaliações.

Considerando que os dados brutos teriam utilidade central para a reprodução de ensaios clínicos, convém que seu uso preceda de um protocolo, assim como é exigido dos pesquisadores que conduziram as análises primárias.

²⁰Os Guias ICH são documentos emitidos pelo ICH nas categorias de Qualidade (Q), Eficácia (E), Segurança (S) e Multidisciplinares (M).

O manuseio de dados brutos mostra-se sensível, considerando que análises inapropriadas ou carentes de embasamento técnico podem gerar confusão e fragilizar os sistemas de controle sanitário. Assim sendo, seu acesso poderia ser restrito não somente a profissionais especializados, mas também qualificados, ou seja, aptos a delinear um plano de análise.

O Quadro 5 apresenta propostas de diversas formas de apresentação de REC, considerando as características próprias de cada um, assim como o público alvo de tais registros.

Quadro 5 - Proposta de documentos de publicização de dados clínicos de acordo com o público-alvo – 2017, com base no disposto pela European Medicines Agency (EMA) e pela International Conference for Harmonization (ICH)

Documento	Características	Público Alvo
Relatório de Ensaio Clínico (REC)	Descrição completa e detalhada dos testes realizados no desenvolvimento do medicamento e respectivos achados.	Agências Reguladoras em Saúde (ARS)
REC público	Descrição completa e detalhada dos testes realizados no desenvolvimento do medicamento e respectivos achados, excluindo informações confidenciais e pessoais.	Profissionais especializados
REC resumido	Descrição dos principais achados do estudo clínico.	Profissionais não especializados
REC resumido para leigos	Descrição dos principais achados do estudo em linguagem coloquial e não técnica.	Leigos / Pacientes
Dados brutos do REC	Dados brutos que permitam replicar as análises e testes conduzidos quando da realização do Ensaio Clínico.	Profissionais especializados e qualificados
Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)	-Descrição das etapas e ações previstas de serem realizadas quando da condução de ensaio clínico (objetivo, desenho, metodologia e estatística).	Público geral

(ANVISA, 2015n)(ANVISA, 2014j)(EP, 2014)

Tão importante quanto padronizar estrutura e mérito documental, mecanismos de publicização devem ser estabelecidos. Plataformas de cadastro e repositórios de dados são úteis para fins de interface de informações com a sociedade.

6.1.1.1. Cadastro De Estudos Clínicos

Previamente ao início do ensaio clínico previsto no DDCM, o mesmo deve ser registrado em base de dados de acesso livre, tais como OMS, a Plataforma Internacional de Registro de Estudos Clínicos (*International Clinical Trials Registration Platform* - ICTRP), ou outras reconhecidas pelo ICMJE (ANVISA, 2015n). As plataformas reconhecidas pelo ICMJE estão descritas no Quadro 6 (ICMJE, 2015; WHO, 2015a):

Quadro 6 - Plataformas de registro de ensaios clínicos reconhecidas pela *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE) – 2015

Plataforma	Organizador	Sigla
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	Austrália / Nova Zelândia	ANZCTR
Chinese Clinical Trial Registry	China	ChiCTR
Clinical Research Information Service	República da Coreia	CRiS
Clinical Trials Registry	Índia	CTRI
ClinicalTrials.gov	EUA	N/A
Cuban Public Registry of Clinical Trials	Cuba	RPCEC
EU Clinical Trials Register	EU	EU-CTR
German Clinical Trials Register	Alemanha	DRKS
International Clinical Trials Registration Platform	WHO	ICTRP
International Standard Randomised Controlled Trial Number	BioMed Central / London	ISRCTN
Iranian Registry of Clinical Trials	Irã	IRCT
Japan Primary Registries Network	Japão	JPRN
Pan African Clinical Trial Registry	África	PACTR
Rede Brasileira de Estudos Clínicos	Brasil	ReBec
Sri Lanka Clinical Trials Registry	Srilanca	SLCTR
Thai Clinical Trials Registry	Tailândia	TCTR
The Netherlands National Trial Register	Holanda	NTR

(ICMJE, 2015; WHO, 2015a)

Representantes do setor regulado direcionam suas críticas especialmente à divulgação de dados relacionados a estudos clínicos, pois acreditam que tal publicidade tende a afetar negativamente o mercado farmacêutico (STANTON, 2013).

Os relatórios de estudos clínicos integram os dossiês de registro, e são parte medular nos processos de registro de novos medicamentos. Os estudos clínicos conduzidos na Europa (fase I – IV), parciais ou totais, ou ligados a produtos pediátricos registrados nos países membros, devem ser cadastrados na base de dados de estudos clínicos europeus, o EudraCT (*European Clinical Trial database*) (EP, 2006). Esta base de dados foi estabelecida em 2004 (EUDRACT, 2004) e possui mais de 36.000 protocolos clínicos cadastrados. Entretanto, até 2011, tais informações somente eram acessíveis às Agências Reguladoras dos Países Membros (*EU National Competent Authorities – NCA*), à Comissão Europeia (*European Commission – EC*) e à EMA (EGGER *et al.*, 2013). Considerando a evolução das políticas de transparência na UE, em 22 de março de 2011 foi lançado o sistema de Registro de Estudos Clínicos Europeu (*European Union - Clinical Trial Register – EU-CTR*), base de dados que tornou pública uma grande quantidade de informações presentes no EudraCT (fase II-IV), salvo estudos em fase I, que ainda não são publicizados (EGGER *et al.*, 2013). Atualmente a EU-CTR tem cerca de 26 mil estudos clínicos registrados, sendo 4 mil pediátricos (EMA, 2015c).

Em 2013, a Representação Comercial dos EUA (*United States Trade Representative - USTR*) notificou o congresso americano a intenção de firmar acordo de cooperação com a UE (*Transatlantic Trade and Investment Partnership - TTIP*), e submeteu tal acordo à consulta pública (USTR, 2013). Em resposta, a Organização das Indústrias Biotecnológicas (*Biotechnology Industry Organization - BIO*) (BIO, 2013) e a entidade representativa dos Fabricantes e Pesquisadores Farmacêuticos da América (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America – PhRMA*) (PhRMA, 2013), enviaram contribuições no sentido de restringir os avanços no campo da publicização das informações (The Transatlantic Trade and Investment Partnership (TTIP): A Civil Society Response to the Big Pharma wish list, 2014).

Em meados de 2014, seguindo novas diretrizes pró-transparência, houve ampliação do acesso às informações de estudos clínicos, tornando ainda mandatário a inserção dos resumos dos resultados dos estudos (EC, 2012; EMA, 2014k). Além da obrigatoriedade da divulgação dos resultados finais dos estudos, sejam eles negativos

ou positivos, houve o estabelecimento de tempos máximos para que a informação fosse inserida (EMA, 2014n). As revistas científicas tendem a aceitar somente estudos exitosos, mitigando estudos cujas conclusões não resultaram em avanço científico significativo. A divulgação dos resultados, positivos ou não, mostra-se relevante ao interesse público, pois permite o acesso à informações até então não disponíveis em periódicos científicos (EGGER *et al.*, 2013) (ROGAWSKI; FEDEROFF, 2011)

Diante deste contexto de consolidação dos princípios de Transparência Regulatória na União Europeia (UE), o parlamento europeu determinou que a base de dados de estudos clínicos da UE passasse a conter todas as informações dos ensaios clínicos. A base de dados da UE deveria ser acessível ao público e os dados nela contidos apresentados num formato facilmente acessível, com uma ligação entre os dados e documentos conexos através do número UE do ensaio e de conexões, por exemplo, estabelecendo uma ligação entre o resumo, o resumo para leigos, o protocolo e o REC de um ensaio clínico, bem como uma ligação com os dados relativos a outros ensaios clínicos que tenham utilizado o mesmo medicamento experimental (EP, 2014).

Na Comunidade Europeia, os estudos clínicos foram classificados como públicos por natureza, salvo se, por razões específicas, uma determinada informação não deva ser publicada, a fim de proteger o direito das pessoas à vida privada. A divulgação teve como base os princípios de proteção da saúde pública e fomento da capacidade inovadora da investigação médica europeia, reconhecendo simultaneamente os interesses econômicos legítimos dos promotores, ratificando-se o entendimento de que na base de dados não deverão ser registrados dados pessoais dos sujeitos que participem em ensaios clínicos (EP, 2014).

6.1.1.2. Acesso às informações dos estudos de BD/BE

O termo biodisponibilidade pode ser considerado como sendo a contração para “disponibilidade biológica”; contudo, são diversas as definições atribuídas a ele por diferentes autores e organizações (CHOW, 2014). No Brasil, biodisponibilidade é definida como sendo a taxa e extensão na qual o princípio ativo da droga é absorvido e torna-se disponível em seu sítio de ação (BRASIL, 1999c).

Quando duas formulações que são equivalentes farmacêuticas, isto é, possuem mesma forma e princípio(s) ativo(s), e não possuem biodisponibilidades estatisticamente diferentes, quando administradas na mesma dose molar e sob as mesmas condições experimentais, são consideradas bioequivalentes (BRASIL, 1999c; ANVISA, 2014j). Este tipo de estudo clínico ganhou permeabilidade no cenário regulatório brasileiro quando da institucionalização, pelo Ministério da Saúde, da Política de medicamentos genéricos. A intercambialidade dos medicamentos genéricos foi condicionada ao estabelecimento de critérios de equivalência terapêutica, dada primariamente por provas de bioequivalência, definidas pela Anvisa (ARAUJO *et al.*, 2010). A Anvisa estabeleceu ainda provas *in vitro* pra fins de isenção de estudos de bioequivalência (ANVISA, 2010c, 2011c).

Guias, orientações e resoluções foram emitidos visando orientar o setor regulado na estruturação de relatórios. Os relatórios descrevem o contexto, condições, resultados e conclusões dos testes e provas executados. Para fins de equivalência terapêutica, temos os seguintes relatórios que podem integrar o dossiê de registro de um produto medicamentoso: *in vivo*, há o Relatório de Biodisponibilidade/Bioequivalência; e *in vitro*, existem os Relatórios de Equivalência Farmacêutica, de Perfil de Dissolução Comparativo e de Bioisenção. Inclui-se ainda aos relatórios dos estudos, relatórios de validação dos métodos analíticos ou bioanalíticos.

Os relatórios de BD/BE são estruturados conforme determina a Resolução Específica (RE) n. 895/2003. O modelo é estruturado em quatro módulos (ANVISA, 2003e): informações gerais, relatório clínico, relatório analítico e relatório estatístico. Inclui-se no relatório clínico o protocolo do estudo, e no analítico o relatório de validação e dados brutos.

Os relatórios não possuem informações de natureza pessoal, considerando que os dados dos voluntários de pesquisa são codificados, conforme princípios de Boas Práticas em BD/BE. Contudo, podem apresentar dados de natureza confidencial, especialmente nas etapas analítica e estatística, cujos métodos geralmente devem ser validados.

Diante do exposto, duas abordagens devem ser feitas: classificar a natureza das informações constantes dos relatórios atuais, e avaliação da pertinência e adequação destes relatórios frente à uma nova realidade de Transparência Regulatória.

Nas informações Gerais, somente um item poderia conter informações confidenciais: seriam os objetivos do estudo. Cerca de 60% dos estudos conduzidos no Brasil tem como finalidade o registro de medicamento genérico, similar ou inovador (SOUSA, 2010). Considerando que muitos dos registros referentes a estes estudos já foram concedidos, ou seja, já foram analisados e a decisão tomada, a natureza de confidencialidade não mais se sustenta. Outros 20% dos estudos de BD/BE são piloto²¹, e muitas vezes não estão associados a um processo de registro específico.

Importante destacar a proeminente necessidade que os dados divulgados abrangam aqueles estudos cujos resultados tenham sido positivos ou negativos. A título de exemplo, dos cerca de 2000 estudos de BD/BE cadastrados no Sistema de Informações de Estudos de Equivalência e BD/BE (Sineb), cerca de 70% tiveram resultados positivos (Bioequivalentes) e 30% negativos (Bioinequivalentes). Estes últimos, cerca de 600 estudos reprovados, nunca chegarão ao conhecimento público sem uma política de publicidade proativa da Anvisa, tampouco os cerca de 300 estudos piloto cadastrados (SOUSA, 2010)²², seriam divulgados. Integram ainda a base de dados da Anvisa mais de 13.500 estudos de equivalência farmacêutica (ANVISA, 2014k).

Segundo a resolução 895/03 (ANVISA, 2003e), enquadra-se ainda como informações gerais, as quantificações das concentrações plasmáticas de analitos. Estes dados, apesar de não possuírem conteúdo confidencial ou pessoal, não são uteis quando dissociados de um protocolo de avaliação bioestatística.

Assim como as informações gerais, o relatório clínico de um estudo de BD/BE pode conter informações confidenciais nas descrições de introdução e objetivos, pois podem revelar intenções comerciais das empresas. É incluído ainda, no relatório clínico, a requisição de anexação dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP) dos centros de pesquisa e descrição do método analítico. Estes documentos são resultado de métodos próprios das entidades e por natureza são confidenciais. Em regra, os protocolos de estudos clínicos não contêm informações confidenciais ou pessoais

²¹ Por definição, o estudo piloto é um teste, em pequena escala, dos procedimentos, materiais e métodos propostos para determinada pesquisa

²² Estudos piloto visam conhecimento de aspectos farmacodinâmicos do fármaco ou farmacotécnicos da formulação em um número reduzido de voluntários, com o objetivo de obter sólidos antecedentes que subsidiem estudos ampliados. Estudos piloto de Biodisponibilidade/Bioequivalência demandam em torno de 10 voluntários, já os estudos ampliados, requerem cerca de 30 voluntários.

(ANVISA, 2003f); contudo, os protocolos podem conter narrativas que discorrem sobre abordagens previstas, podendo incluir segredos industriais.

Os relatórios analíticos igualmente tem POP em seus anexos, além do relatório de validação do método bioanalítico utilizado (ANVISA, 2013f), já o relatório estatístico tem descrição de ações que podem envolver desenvolvimento próprio, tal como, a determinação do tamanho da amostra, dados estes potencialmente confidenciais (ANVISA, 2003g).

Dessa forma, torna-se possível - e viável - a classificação das informações constantes nos relatórios de BD/BE. De maneira geral, uma reduzida porção de informações dos estudos de BD/BE pode ser considerada confidencial:

- Introdução e objetivos dos estudos;
- POP;
- Relatórios de Validação bioanalítica; e
- Métodos estatísticos desenvolvidos ou validados.

Os membros do ICH adotam o Guia ICH-E3 (ICH, 1995) para todos os tipos de estudos clínicos, inclusive para os de BD/BE (EMA, 2010d). Este guia possui estrutura diversa daquela preconizada pela RE n. 895/03 (vide ANEXO A - Conteúdo do resumo dos resultados dos ensaios clínicos (EU)), contudo, engloba os mesmos aspectos gerais da normativa brasileira, o que permitiria que o conteúdo previsto fosse adaptado para fins de harmonização. Segundo entendimento da EMA, alguns campos do relatório ICH-E3 podem conter informações confidenciais, são eles (EMA, 2014e):

- Introdução
- Objetivos do estudo
 - Variáveis de Eficácia e Segurança.
 - Mensuração de eficácia e segurança avaliadas e fluxograma.
 - Adequação das mensurações
 - Mensuração das concentrações do fármaco.
- Determinação do tamanho da amostra.
- Documentação dos métodos estatísticos.

A EMA, membro do ICH, adota o sistema de Documentação Técnica Comum (*Common Technical Document – CTD*²³) para submissão de documentação para fins de registro (ICH, 2004a). A estruturação de dossiê pelo CTD pode reproduzir informações do relatório ao longo do processo. Os módulos 2 e 5 (ICH, 2004a) preveem a inserção dos relatórios e dados dos estudos clínicos, sendo que alguns subitens podem conter informações confidenciais, são eles:

2.5.1 Racional do desenvolvimento do produto.

2.5.2 Dados gerais da Biofarmacêutica.

2.5.3 Dados gerais da farmacologia clínica.

2.5.6 Conclusões de risco e benefício.

2.7.1 Resumo dos estudos biofarmacêuticos e métodos analíticos associados.

2.7.2 Resumo dos estudos de farmacologia clínica.

5.3 Relatórios de estudos biofarmacêuticos.

Apesar da similaridade das informações presentes nos modelos de relatórios adotados pela Anvisa e de outras autoridades regulatórias, a adoção de modelos únicos e padronizados tende a harmonizar e simplificar os processos de registro. Considerando que o ICH possui modelos mundialmente reconhecidos, e envolve importantes membros, os Guias ICH-E3 e M4R mostram-se como melhores opções de direcionamento regulamentatório. Fator que favorece a adoção dos modelos ICH é a flexibilidade que o mesmo oferece aos usuários e signatários (ICH, 2011) (vide Figura 5 - Estruturação do modelo de Documentação Técnica Comum)

²³ A Documentação Técnica Comum (CTD) é um conjunto de especificações do dossiê de um pedido de registro de Medicamentos, e é projetado para ser usado em toda a Europa, Japão e Estados Unidos. É um formato acordado internacionalmente para a preparação de pedidos relativamente a novos medicamentos destinados a serem submetidos às autoridades reguladoras regionais nos países participantes. Ele foi desenvolvido pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, Europa), a *Food and Drug Administration* (FDA, EUA) e do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (Japão). O CTD é mantido pela Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).

Figura 5 - Estruturação do modelo de Documentação Técnica Comum (CTD) - 2017



Nota: CTD = Common Technical Documentation (ICH, 2011)

No Brasil, desde 2008, diferentemente dos estudos clínicos tradicionais, todos os estudos de BD/BE realizados no em território nacional estão cadastrados no Sineb, alcançando em 2015 uma monta superior a 2.300 (ANVISA, 2014k).

Um estudo avaliou a intercambialidade de 6 fármacos anti-hipertensivos aprovados pela Anvisa e integrantes do programa Farmácia Popular. Este estudo consistiu de uma meta-análise de 34 estudos de bioequivalência, mediante uma avaliação dos dados farmacocinéticos dos medicamentos genéricos e similares, o que permitiu concluir que a intercambialidade poderia ser feita com segurança entre os fármacos hidroclorotiazida e propranolol. No entanto, atenolol, maleato de enalapril, captopril e losartana potássica não contemplaram os intervalos preconizados na regulamentação nacional, o que poderia comprometer a efetividade do medicamento em pacientes que utilizassem diferentes marcas de genéricos ou similares no tratamento da hipertensão arterial. O estudo supracitado somente foi possível de ser conduzido devido ao fato do autor ser servidor da Anvisa e ter acesso ao Sineb. Diante desde episódio exemplar, torna-se possível visualizar os benefícios que o amplo acesso traria ao ambiente acadêmico e clínico (LOPES, 2009).

6.1.1.3. Bioisenção

Apesar de a equivalência farmacêutica ser demonstrada primariamente via estudos *In Vivo*, modelos alternativos têm sido adotados para evitar ou diminuir a necessidade de estudos em seres vivos, humanos ou cobaias, sem se desprender da necessidade de garantia de provas de equivalência terapêutica.

A substituição de estudos de BD/BE por testes *in vitro* é denominada bioisenção, ou seja, isenção ou substituição de estudos biofarmacêuticos. A bioisenção pode ser auferida pelas seguintes formas (ANVISA, 2011c):

- Em razão da forma farmacêutica: soluções aquosas, pós para reconstituição que resultem em soluções, gases, soluções oleosas parenterais, alguns produtos de ação tópica e de ação no trato gastrointestinal.
- Para demais dosagens: o estudo pode ser feito em uma única dosagem e as demais serem bioisentas.
- Por Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB): para fármacos que possuem alta permeabilidade e alta solubilidade.

A bioisenção requer diversos requisitos de formulação e deve ser suportada por testes *in vitro* (estudos de equivalência farmacêutica, perfil de dissolução e solubilidade). Os relatórios de Equivalência Farmacêutica (Eqfar) e perfil de dissolução, também chamados de certificados, são estruturados conforme a RDC 31/2010 (ANVISA, 2010c) e os testes de solubilidade conforme RDC 37/2011 (ANVISA, 2011c). Estes relatórios das provas *In Vitro* discriminam tão somente dos resultados dos testes, que podem ter sido obtidos pela adoção de métodos farmacopeicos ou validados internamente (confidenciais), contudo, somente fazem remissão aos relatórios de validação, que não integram o corpo dos certificados (ANVISA, 2015h).

Estes estudos devem ser conduzidos em centros de equivalência farmacêutica certificados pela Anvisa, e devem ser cadastrados no Sistema de Informações de Estudos de Equivalência e BD/BE (Sineb). O Sineb entrou em operação em 2008 (ANVISA, 2008f), e atualmente já conta com mais de 15.500 estudos cadastrados (ANVISA, 2014k). Esta base de dados pode fomentar diversas pesquisas, suprimindo a academia de material técnico-científico de excelência, possibilitando a realização de avaliações e meta-análises.

Assim sendo, dados de natureza confidencial ou pessoal não integram os relatórios de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução, podendo estes ser disponibilizados de pronto ao público externo.

6.1.1.4. Proposta para Harmonização da Formatação e Estrutura dos Relatórios de Estudos Clínicos (REC)

Em maio de 2015, a partir dos estudos conduzidos nesta tese, foi apresentada à Anvisa uma proposta para harmonização da formatação e estrutura dos relatórios clínicos aos padrões ICH, assim como, para apresentação de dados nos moldes do CTD (ver Quadro 7).

Juntamente à proposta de RDC, uma proposta de nota técnica referente aos relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos também foi apresentada à Anvisa (ver Quadro 8). As Notas Técnicas trazem detalhamento ou discorrem sobre melhores práticas para operacionalização dos requerimentos instituídos em RDC.

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

<p>MINUTA DE RDC</p> <p>RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015</p> <p>Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.</p>
<p>A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15, da Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§ 1o e 3o do art. 5o do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria no 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2o, III e IV, do art. 7o da Lei no 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por Portaria no 422, de 16 de abril de r, em reunião realizada em xx de xx de 2015 adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.</p> <p>Art. 1o Esta resolução estabelece orientações para a elaboração dos relatórios clínicos para fins de subsidio nos processos de registro e pós-registro de medicamentos.</p> <p style="text-align: center;">CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS</p> <p style="text-align: center;">Seção I Objetivo</p>

(continua)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
Art. 2o	Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer documentação e informações mínimas que devem constar nos relatórios clínicos de maneira à obter harmonização aos requerimentos do ICH (M4E do CTD e E3).
Seção II Abrangência	
Art. 3o	Este regulamento se aplica a todos os estudos clínicos, incluindo os biofarmacêuticos (Biodisponibilidade (BD), Bioequivalência (BE) e bioisenção), assim como aos relatórios de validação dos métodos bioanalíticos e analíticos relacionados a estes estudos.
Seção III Definições	
Art. 4o	Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:
	<ul style="list-style-type: none"> I) ICH – O International Conference on Harmonisation (ICH) é um consórcio que busca harmonizar os requerimentos técnicos para fins de registro de produtos farmacêuticos para uso humano. Atualmente fazem parte as agências americana (Food and Drug Administration – FDA), europeia (European Medicines Agency – EMA e European Commission - EC), japonesa (Ministry of Health, Labor and Welfare - MHLW), canadense (Health Products and Food Branch - HPFB) e suíça (Swissmedic). II) CTD – O Common Technical Document (CTD) refere-se à sistemática de organização dos dados de segurança, qualidade e eficácia dos produtos farmacêuticos em dossiês padronizados no âmbito do ICH. III) e-CTD – Versão eletrônica do CTD. IV) Guias ICH – Guias emitidos pelo ICH nas categorias de Qualidade (Q), Eficácia (E), Segurança (S) e Multidisciplinares (M). V) Guia ICH-E3 – Guia que estabelece sistemática de estruturação e conteúdo dos relatórios de estudos clínicos. VI) Módulos – Divisões do dossiê de registro ou pós-registro de medicamento. VII) Dados confidenciais – Informações que não são de domínio público ou estão publicamente disponíveis e que sua abertura pode afetar interesses comerciais e concorrenciais do detentor da informação. VIII) Dados privados – Informações que possam identificar sujeitos de pesquisa, direta ou indiretamente.
CAPÍTULO II DO RELATORIO RESUMIDO	
Art. 5o	O relatório resumido deve incluir a descrição sucinta das principais informações e resultados dos estudos clínicos biofarmacêuticos.
Art. 6o	O relatório resumido deve ser estruturado conforme disposto no Anexo I e submetido conforme anexo II.
Art. 7o	O relatório resumido tem natureza pública e não deve conter dados de natureza confidencial ou privada.
	§1o Caso alguma informação confidencial seja requerida a constituir o relatório, a empresa devesse preparar dois relatórios, com e sem a informação considerada confidencial.

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
Art. 8o	A empresa deve preparar relatórios resumidos em linguagem acessível ao público leigo.
CAPÍTULO III DO RELATÓRIO DE ESTUDO CLÍNICO	
Art. 9o	O relatório clínico deve ter a descrição detalhada de todo o estudo.
	§1o A empresa deve preparar relatório completo com estrutura e conteúdo, conforme Anexo III, e deve submetê-lo à Anvisa atendendo à composição disposta no Anexo IV.
Art. 10o	O relatório tem natureza pública, salvo dados de natureza confidencial ou privada.
	§1o A empresa deve preparar dois relatórios:
	I) Completo: contendo todas as informações constantes do Anexo III.
	II) Público: contendo todas as informações constantes do Anexo III, porém, tarjando os dados de natureza confidencial ou privada.
	§2o As seções 7, 8, 9.5, 9.7.2 e o anexo 16.1.9 podem conter dados de natureza confidencial ou privada.
Seção I Relatório de estudos de BD/BE	
Art. 11o	Os estudos clínicos biofarmacêuticos de BD/BE devem estar estruturados conforme anexo III e submetidos conforme anexo IV.
	§1o Os relatórios de BD devem ser incorporados ao dossiê de registro no modulo 5.3.1.1.
	§2o Os relatórios de BE e BD relativa devem ser incorporados ao dossiê de registro no modulo 5.3.1.2.
Art. 12o	O relatório bioanalítico do estudo de BD/BE deve ser estruturado conforme anexo V.
Art. 13o	Os relatórios de BD/BE devem ser protocolados acompanhados de CD-ROM contendo planilhas em MS-Excel dos resultados dos parâmetros farmacocinéticos ASC0-t, ASC0-inf, Cmáx e Tmáx, calculados individualmente e valores individuais das concentrações plasmáticas do fármaco, separados por produto, para todas as fases do estudo.
CAPÍTULO IV DO RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO ANALÍTICA E BIOANALÍTICA	
Art. 14o	Os relatórios de validação bioanalítica fazem parte do relatório clínico e devem ser estruturados conforme Anexo VI.
Art. 15o	Os relatórios de validação analítica e bioanalítica devem ser incorporados ao dossiê de registro no modulo 5.3.1.4.
Art. 16o	O relatório de validação analítica e bioanalítica tem natureza confidencial, e devem ser obliterados no relatório clínico público.
	§1o Resultados de testes de validação que não resultem de desenvolvimento interno, e que não representem vantagem competitiva a empresas concorrentes, não são considerados confidenciais.
Art. 17o	Relatórios de convalidações e validações parciais devem integrar o relatório do método previamente validado.

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
CAPÍTULO V DO RELATÓRIO DE BIOISENCAO	
Art. 18o	O relatório de bioisenção deve registrar dados de estudos que evidenciem correlações In Vitro – In Vivo.
	§1o Os relatórios de bioisenção devem ser incorporados ao dossiê de registro no modulo 5.3.1.3.
	§2o Os relatórios de validação analítica devem ser incorporados ao dossiê de registro no modulo 5.3.1.4.
Art. 19o	Os relatórios de solubilidade, perfil de dissolução e equivalência farmacêutica devem ser estruturados conforme os anexos VII, VIII e IX, respectivamente.
	§1o Os relatórios dispostos em caput tem natureza pública e não devem conter dados de natureza confidencial ou privada.
	§2o Caso alguma informação confidencial seja requerida a constituir o relatório, a empresa devesse preparar dois relatórios, com e sem a informação considerada confidencial.
CAPÍTULO VI DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS	
Art. 20o	Esta resolução revoga a Resolução – RE 895, de 29 de maio de 2003, que determina a publicação do "Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" anexo.
Art. 21o	Todas as páginas dos relatórios devem conter: nome do centro, código de identificação do estudo e numeração sequencial.
Art. 22o	Todos os dados brutos devem estar disponíveis nos centros responsáveis pela condução dos ensaios e podem ser requeridos a qualquer momento.
	§1o Os dados brutos devem permitir a reprodução completa dos ensaios inicialmente realizados.
	§2o Os dados brutos, desde que não contenham informações comercialmente confidenciais ou pessoais, tem caráter público.
Art. 23o	Algumas informações constantes nos Anexos podem não ser aplicáveis a todos os tipos de estudos.
Art. 24o	A classificação da confidencialidade das informações será realizada pela empresa detentora do registro.
	§1o Caso a classificação de alguma informação, ou conjunto de informações, não seja acatada pela Anvisa, caberá recurso à Controladoria-Geral da União e à Comissão Mista de Reavaliação de Informações.
Art. 25o	Os relatórios públicos objeto desta resolução serão disponibilizados no portal da Anvisa após o fim do processo administrativo de tomada de decisão.
	§1o Em caso de estudos interrompidos, a empresa deve apresentar, em ate um ano, justificativa e resultados parciais.
	§2o Em caso de estudos com resultados negativos, a empresa deve protocolar na Anvisa, em ate um ano do fim do estudo, relatórios finais.

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
§3o	O disposto em caput se aplica a todos os estudos clínicos, independente dos resultados finais.
Art. 26o	Os relatórios objeto desta resolução atendem aos requisitos expedidos pelo Guia ICH-E3.
Art. 27o	Os relatórios objeto desta resolução atendem aos padrões CTD.
Art. 28o	Os detentores de registro deverão apresentar os documentos descritos no artigo 5o na primeira renovação, ou quando de alterações pós-registro, após a vigência desta resolução, o que ocorrer primeiro.
Art. 29o	Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.
ANEXO I RELATÓRIO RESUMIDO	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Descrição geral do estudo. <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Dados administrativos 1.2. Dados dos produtos testados. 2. Delineamento do estudo. 3. Condições de realização do estudo. <ol style="list-style-type: none"> 3.1. População do estudo. 3.2. Método bioanalítico. 3.3. Eventos adversos. 3.4. Desvios. 4. Resultados do estudo. <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Estatística. 4.2. Resultados. 4.3. Desfechos (<i>end points</i>). 4.4. Segurança. 4.5. Eficácia. 5. Discussão e conclusão. 	
ANEXO II MÓDULO 2.5 / 2.7 CTD - RELATÓRIO RESUMIDO	
<ol style="list-style-type: none"> 2.5. RESUMOS <ol style="list-style-type: none"> Índice Introdução Visão Geral Clínica <ol style="list-style-type: none"> 2.5.1. Racional de Desenvolvimento do Produto 2.5.2. Visão Geral Biofarmacêutica 2.5.3. Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.5.4. Visão Geral de Eficácia 2.5.5. Visão Geral de Segurança 2.5.6. Conclusões de Benefícios e Riscos 2.5.7. Referências da literatura 2.7. Resumo Clínico <ol style="list-style-type: none"> 2.7.1. Resumo de Estudos Biofarmacêuticos e Métodos Analíticos Associados 	

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC	
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015	
Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
2.7.1.1.	Contexto
2.7.1.2.	Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais
2.7.1.3.	Comparações e análises de resultados entre os estudos
2.7.1.4.	Apêndice
2.7.2.	Resumo de Estudos de Farmacologia Clínica
2.7.2.1.	Background e Panorama
2.7.2.2.	Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais
2.7.2.3.	Comparações e análises de resultados entre os estudos
2.7.2.4.	Estudos Especiais
2.7.2.5.	Apêndice
2.7.3.	Resumo de Eficácia Clínica
2.7.3.1.	Cenário de Eficácia Clínica
2.7.3.2.	Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais
2.7.3.2.1.	Comparações e análises de resultados entre os estudos
2.7.3.2.2.	Populações dos estudos
2.7.3.3.	Comparação dos Resultados de Eficácia entre todos os Estudos
2.7.3.3.1.	Comparação de Resultados em subgrupos
2.7.3.4.	Análise de Informações Clínicas Relevantes para as Recomendações Posológicas
2.7.3.5.	Persistência de Eficácia ou Desenvolvimento de Tolerância Informações
2.7.3.6.	Apêndice
2.7.4.	Resumo de Segurança Clínica
2.7.4.1.	Exposição ao Fármaco
2.7.4.1.1.	Plano de Avaliação Geral de Segurança e Descrição dos Estudos de Segurança
2.7.4.1.2.	Extensão Geral de Exposição
2.7.4.1.3.	Características Demográficas e Outras Características da População do Estudo
2.7.4.2.	Eventos Adversos
2.7.4.2.1.	Análise de Eventos Adversos
2.7.4.2.1.1.	Eventos Adversos Comuns
2.7.4.2.1.2.	Óbitos
2.7.4.2.1.3.	Outros Eventos Adversos Graves
2.7.4.2.1.4.	Outros Eventos Adversos Significativos
2.7.4.2.1.5.	Análise de Eventos Adversos por Sistema-Órgão ou Síndrome
2.7.4.2.2.	Narrativas
2.7.4.3.	Exames Clínicos e Laboratoriais
2.7.4.4.	Sinais Vitais, Achados Físicos e Outras Observações Relacionadas à Segurança.
2.7.4.5.	Segurança em Grupos e Situações Especiais
2.7.4.5.1.	Fatores Intrínsecos
2.7.4.5.2.	Fatores Extrínsecos
2.7.4.5.3.	Interações Medicamentosas
2.7.4.5.4.	Uso na Gravidez e Lactação
2.7.4.5.5.	Superdose
2.7.4.5.6.	Abuso
2.7.4.5.7.	Retirada e Rebote
2.7.4.5.8.	Efeitos sobre a Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas ou Prejuízo da Habilidade Mental
2.7.4.6.	Dados Pós-comercialização
2.7.4.7.	Apêndice

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
2.7.5.Referências da Literatura 2.7.6.Sinopses dos Estudos Individuais	
ANEXO III FORMATO E CONTEÚDO DOS RELATÓRIOS DE ESTUDOS CLÍNICOS	
1. Título 2. Sinopse 3. Índice de Conteúdo 4. Lista de Abreviações e Definição De Termos 5. Ética 5.1. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou Comissão de Revisão Institucional (IRB). 5.2. Condução Ética do Estudo. 5.3. Informação e Consentimento dos Sujeitos de Pesquisa. 6. Investigadores e Estrutura Administrativa 7. Introdução 8. Objetivos do Estudo 9. Plano Investigacional 9.1. Desenho e Plano Geral do Estudo – Descrição. 9.2. Discussão do Desenho do Estudo, Incluindo a Escolha do Comparador. 9.3. Seleção da População do Estudo. 9.3.1.Critérios de inclusão. 9.3.2.Critérios de exclusão. 9.3.3.Retirada de sujeitos do tratamento ou avaliação. 9.4. Tratamentos 9.4.1.Tratamentos administrados. 9.4.2.Identificação do produto teste. 9.4.3.Método de alocação dos sujeitos em cada grupo de tratamento. 9.4.4.Seleção da dose do estudo. 9.4.5.Seleção e tempos de administração de cada dose por sujeito. 9.4.6.Cegamento. 9.4.7.Tratamentos prévios ou concomitantes. 9.4.8.Adesão ao tratamento. 9.5. Variáveis de Eficácia e Segurança. 9.5.1.Mensuração de eficácia e segurança avaliadas e fluxograma. 9.5.2.Adequação das mensurações 9.5.3.Variáveis de eficácia primarias. 9.5.4.Mensuração das concentrações do fármaco. 9.6. Garantia de Qualidade dos Dados. 9.7. Métodos Estatísticos planejados no Protocolo e Determinação do Tamanho da Amostra. 9.7.1.Plano Estatístico e Analítico 9.7.2.Determinação do tamanho da amostra. 9.8. Mudanças na condução do estudo ou no plano de análise. 10. Sujeitos De Pesquisa 10.1. Disposição dos Pacientes. 10.2. Desvios de Protocolo. 11. Avaliação De Eficácia. 11.1. Conjuntos de Dados Analisados 11.2. Características Demográficas e outras 11.3. Mensuração da Adequação do Tratamento.	

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC	
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015	
Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
11.4.	Resultados de Eficácia e Tabulação dos Dados Individuais dos Sujeitos.
11.4.1.	Análise de eficácia.
11.4.2.	Questões estatísticas e analíticas
11.4.2.1.	Ajuste de covariáveis
11.4.2.2.	Manejo de sujeitos desistentes e dados faltantes.
11.4.2.3.	Análises provisórias e monitoramento de dados.
11.4.2.4.	Estudos multicêntricos.
11.4.2.5.	Múltiplas comparações / multiplicidade
11.4.2.6.	Uso de um subgrupo de eficácia de sujeitos
11.4.2.7.	Estudos de controle ativo para demonstrar equivalência.
11.4.2.8.	Avaliação de subgrupos.
11.4.3.	Tabulação de dados de resultados individuais.
11.4.4.	Dose do fármaco, concentração do fármaco, e relação com os resultados.
11.4.5.	Interação fármaco-fármaco e fármaco-doença.
11.4.6.	Disposição por sujeito
11.4.7.	Conclusões de eficácia.
12.	Avaliação de Segurança
12.1.	Período de Exposição.
12.2.	Eventos Adversos (EA)
12.2.1.	Resumo dos eventos adversos
12.2.2.	Disposição dos eventos adversos
12.2.3.	Análise dos eventos adversos
12.2.4.	Listagem dos eventos adversos por paciente.
12.3.	Mortes, Eventos Adversos Sérios e Outros Eventos Adversos Significantes.
12.3.1.	Listagem das mortes, eventos adversos sérios e outros eventos adversos significantes.
12.3.1.1.	Mortes.
12.3.1.2.	eventos adversos sérios
12.3.1.3.	outros eventos adversos significantes.
12.3.2.	Descrição detalhada das mortes, eventos adversos sérios e outros eventos adversos significantes.
12.3.3.	Análise e discussão das mortes, eventos adversos sérios e outros eventos adversos significantes.
12.4.	Avaliação Clínica Laboratorial.
12.4.1.	Lista de medidas laboratoriais individuais por paciente (16.2.8) e cada achado laboratorial anormal (14.3.4).
12.4.2.	Avaliação de cada parâmetro laboratorial.
12.4.3.	Evolução dos parâmetros laboratoriais.
12.4.4.	Mudanças individuais nos sujeitos.
12.4.5.	Anormalidades clinicamente significantes individuais.
12.5.	Sinais Vitais, Achados Físicos e Outras Observações relacionadas com segurança.
12.6.	Conclusões de Segurança.
13.	Discussão e Conclusões Gerais
14.	Tabelas, Figuras e Gráficos Referenciados e Não Inclusos no Texto.
14.1.	Dados Demográficos
14.2.	Dados de Eficácia
14.3.	Dados de Segurança
14.3.1.	Disposição dos eventos adversos.
14.3.2.	Listagem das mortes, eventos adversos sérios ou significantes.
14.3.3.	Descrição detalhada das mortes, eventos adversos sérios ou significantes.
14.3.4.	Achados laboratoriais anormais (cada paciente).

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
15.	Lista De Referencias
16.	Apêndices
16.1.	Informações do Estudo.
16.1.1.	Protocolo e emendas
16.1.2.	Amostra de ficha clinica
16.1.3.	Listagem dos CEP ou IRB. Modelo de termo de consentimento e carta de aprovação.
16.1.4.	Lista e descrição dos investigadores e outros membros importantes, incluindo um breve CV.
16.1.5.	Assinatura do investigador principal, responsáveis pelas etapas clinicas, bioanalítica e estatística.
16.1.6.	Listagem de sujeitos que receberam o produto teste de um lote especifico, quando mais de um lote foi utilizado.
16.1.7.	Esquema de randomização e códigos (identificação do sujeito e tratamento alocado).
16.1.8.	Certificados de auditoria (anexos IVa e IVb)
16.1.9.	Documentação dos métodos estatísticos.
16.1.10.	Documentação de padronização de métodos Interlaboratoriais e procedimentos de garantia de qualidade, se usados.
16.1.11.	Publicações baseadas no estudo.
16.1.12.	Publicações referenciadas no relatório.
16.2.	Listagens de dados de Sujeitos.
16.2.1.	Pacientes descontinuados.
16.2.2.	Desvios de protocolo.
16.2.3.	Pacientes excluídos da analise de eficácia.
16.2.4.	Dados demográficos.
16.2.5.	Dados de concentrações.
16.2.6.	Dados individuais de resultados de eficácia.
16.2.7.	Listagem de eventos adversos (por sujeito).
16.2.8.	Listagem de resultados laboratoriais por paciente.
16.3.	Ficha clinica (FC)
16.3.1.	FC de mortes, eventos adversos sérios e retiradas.
16.3.2.	Demais FC.
16.4.	Listagem de dados individuais dos sujeitos.
ANEXO - IV MÓDULO 5 CTD - RELATÓRIOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS	
5.1	Índice
5.2	Tabela com todos os Estudos Clínicos
5.3	Relatórios dos Estudos Clínicos
5.3.1	Relatórios dos Estudos Biofarmacêuticos
5.3.1.1	Relatórios dos Estudos de Biodisponibilidade (BD)
5.3.1.2	Relatórios dos Estudos de BD Relativa e Bioequivalência (BE)
5.3.1.3	Relatórios de Estudos de Correlação In Vitro-In Vivo
5.3.1.4	Relatórios de Métodos Bioanalíticos e Analíticos para os Estudos em Humanos
5.3.2	Relatórios de Estudos Pertinentes a Farmacocinética com Utilização de Biomateriais Humanos
5.3.2.1	Relatórios de Estudos de Ligação a Proteínas Plasmáticas
5.3.2.2	Relatórios de Estudos de Metabolismo Hepático e de Interações Medicamentosas
5.3.2.3	Relatórios de Estudos com Utilização de Outros Biomateriais Humanos

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
Inicial	5.3.3 - Relatórios de Estudos de Farmacocinética (PK) em Humanos 5.3.3.1 Relatórios de Estudos de Farmacocinética em Sujeitos Saudáveis e de Tolerabilidade 5.3.3.2 Relatórios de Estudos de Farmacocinética em Pacientes e de Tolerabilidade Inicial 5.3.3.3 Relatórios de Estudos de Farmacocinética de Fatores Intrínsecos 5.3.3.4 Relatórios de Estudos de Farmacocinética de Fatores Extrínsecos 5.3.3.5 Relatórios de Estudos de Farmacocinética de Populações 5.3.4 - Relatórios de Estudos de Farmacodinâmica (PD) em Humanos 5.3.4.1 Relatórios de Estudos de Farmacodinâmica e de Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) em Sujeitos Saudáveis 5.3.4.2 Relatórios de Estudos de Farmacodinâmica e de Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) em Pacientes 5.3.5- Relatórios dos Estudos de Eficácia e Segurança. 5.3.5.1 Relatórios dos Estudos Clínicos Controlados Pertinentes à Indicação Pretendida. 5.3.5.2 Relatórios dos Estudos Clínicos Não-Controlados. 3.3.5.3 Relatórios de Análises de Dados de Mais de Um Estudo 5.3.5.4 Relatórios de Outros Estudos. 5.3.6 Relatórios da Experiência Pós-Comercialização. 5.3.7 Formulários de Relatos de Casos e Listas Individuais de Pacientes. 5.4 - Referências da Literatura.
ANEXO - V RELATORIO BIOANALITICO	
	1. Descrição geral do estudo. 1.1. Dados administrativos 1.2. Dados dos produtos testados. 2. Delineamento do estudo. 3. Condições de realização do estudo. 3.1. Descrição do método. 3.2. Características dos padrões. 3.3. Manuseio e quantificação das amostras desconhecidas. 3.4. Desvios ocorridos durante o estudo. 4. Resultados do estudo. 4.1. Principais aspectos, resultados e dados brutos do processo de quantificação. 5. Discussão e conclusão. 6. Anexos. 6.1. Certificados de análises dos padrões do analito e padrão interno. 6.2. Relatórios resumidos de todas as corridas do estudo.
ANEXO - VI RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO BIOANALÍTICA	
	1. Descrição geral do estudo. 1.1. Dados administrativos 1.2. Dados dos produtos testados. 2. Delineamento do estudo. 3. Condições de realização do estudo.

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.	
<ul style="list-style-type: none"> 3.1. Descrição do método. 3.2. Características dos padrões. 3.3. Desvios ocorridos durante o estudo. 4. Resultados do estudo. <ul style="list-style-type: none"> 4.1. Precisão. 4.2. Exatidão. 4.3. Curva de calibração. 4.4. Efeito residual. 4.5. Efeito matriz. 4.6. Seletividade. 4.7. Estabilidade. 5. Discussão e conclusão. 6. Anexos. <ul style="list-style-type: none"> 6.1. Certificados de análises dos padrões do analíto e padrão interno. 6.2. Relatórios resumidos de todas as corridas do estudo. 6.3. Relatórios de validação parcial. 	
<p>ANEXO - VII</p> <p>RELATÓRIO DE SOLUBILIDADE</p>	
<ul style="list-style-type: none"> 1. Descrição geral do estudo. <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Dados administrativos 1.2. Dados dos produtos testados. 2. Delineamento do estudo. 3. Condições de realização do estudo. <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Descrição do método. 3.2. Resultados da estabilidade do fármaco. 3.3. Desvios ocorridos durante o estudo. 4. Resultados do estudo. 5. Discussão e conclusão. 	
<p>ANEXO - VIII</p> <p>RELATÓRIO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO</p>	
<ul style="list-style-type: none"> 1. Descrição geral do estudo. <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Dados administrativos. 1.2. Dados dos produtos testados. 2. Delineamento do estudo. 3. Condições de realização do estudo. <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Descrição do método. 3.2. Desvios ocorridos durante o estudo. 4. Resultados do estudo. <ul style="list-style-type: none"> 4.1. Perfil de dissolução individual de cada produto testado. 4.2. Perfil de dissolução comparativo. 4.3. Cálculos e comparações realizadas. 5. Discussão e conclusão. 	

(continuação)

Quadro 7 - Proposta de regulamentação de Relatórios de Estudos Clínicos – 2015

<p>MINUTA DE RDC</p> <p>RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015</p> <p>Dispõe sobre a elaboração de relatórios de estudos clínicos e dá outras providências.</p>
<p>ANEXO - IX</p> <p>RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA</p> <p>1. Descrição geral do estudo.</p> <p>1.1. Dados administrativos.</p> <p>1.2. Dados dos produtos testados.</p> <p>2. Delineamento do estudo.</p> <p>3. Condições de realização do estudo.</p> <p>3.1. Dados da quantidade de unidades utilizadas.</p> <p>3.2. Dados das substâncias químicas de referência utilizadas.</p> <p>3.3. Dados dos equipamentos utilizados.</p> <p>4. Resultados do estudo.</p> <p>5. Discussão e conclusão.</p>

Fonte: produção do autor, baseado na EMA e FDA.

(conclusão)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

<p>MINUTA DE NOTA TÉCNICA</p> <p>NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.</p>
<p>Esta nota apresenta o modo de apresentação do resumo de estudos clínicos biofarmacêuticos de Biodisponibilidade / Bioequivalência (BD/BE) em conformidade com modulo 2 do CTD (<i>Common Technical Document</i>), adotado pelos países signatários da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e outros países do mundo.</p> <p>1. A documentação deve ser apresentada para cada estudo.</p> <p>2. Alguns campos podem não ser aplicáveis a todos os tipos de estudos.</p> <p>3. Quando o produto farmacêutico possuir mais de um ativo as tabelas deverão ser replicadas para cada analito.</p> <p>4. O relatório resumido tem natureza pública e a não devem conter dados de natureza confidencial ou privada.</p> <p>4.1. A tabela: 2.1 – Validação do método, possui informações de natureza confidencial, assim sendo, o relatório resumido deve obliterar tal informação.</p> <p>Modulo 2 CTD</p> <p>2.7. Resumo Clínico</p> <p>2.7.1. Resumo de Estudos Biofarmacêuticos e Métodos Analíticos Associados</p>

(continua)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA	
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.	
2.7.1.1. Contexto	
1 - INFORMAÇÕES DO ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA	
Tabela 1.1 – Dados Gerais	
Título	
Código	<código e data>
Investigador principal	<nome>
Patrocinador	<nome e endereço>
Protocolo	<código e data>
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP	<nome e data de aprovação>
Objetivos do estudo	<finalidade>
Centro Clínico	<nome e endereço>
Etapa Clínica	<dd/mm/aaaa – dd/mm/aaa>
Centro Bioanalítico	<nome e endereço>
Etapa Bioanalítica	<dd/mm/aaaa – dd/mm/aaa>
Centro Responsável pela análise estatística ou farmacocinética	<nome e endereço>
Centro de Equivalência Farmacêutica - Equifar	<nome e endereço>
Tabela 1.2 - Delineamento do estudo	
Dose administrada	< 01 unidade > <02 unidades>
Dosagem	<única> <múltipla> <steady-state>
Administração	<Randomizado> <aberto ou cego>
Rota de administração	
Tipo	<cruzado ou replicado>
Tratamentos	<#>

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA	
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.	
Períodos	<#>
Sequencias	<#>
Alimentação	<jejum ou pós-prandial>
Sítio	<monocêntrico> <multicêntrico>
Internação	<conjunta> <seriada>
Intervalo entre períodos (<i>washout</i>)	<dias>

Tabela 1.3 - População

Numero de sujeitos selecionados	< que foram internados>
Numero de sujeitos dosados	<que tiveram ao menos 01 produto administrado>
Numero de sujeitos que concluíram o estudo	<que foram encaminhados para a etapa analítica>
Numero de sujeitos que foram incluídos nos cálculos estatísticos para AUC	<#>
Numero de sujeitos que foram incluídos nos cálculos estatísticos para C _{máx}	<#>
Sexo	<feminino ou masculino> <ambos>
Idade	<18-50> <crianças de x-x anos>
Condição	<saudáveis> <pacientes>

Tabela 1.4 - Dados dos medicamentos testados.

Características	Produto Teste	Produto Comparador
Medicamento	<nome fantasia>	
Princípio Ativo	<conforme DCB>	
Concentração		
Forma farmacêutica		
Fabricante	<nome e endereço>	

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA		
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.		
Número do lote		
Tamanho do lote (biolote)	<n. de unidades farmacotécnicas>	N/A
Tamanho do lote comercial	<n. de unidades farmacotécnicas>	N/A
Data de fabricação	<dd/mm/yyyy>	
Data de validade ¹	<dd/mm/yyyy>	
Código do estudo de Equivalência Farmacêutica ou certificado de análise		
Teor (%) ²	<teor médio referente ao valor teórico (%)>	
Referencia	N/A	<nacional> <internacional – país>
Este produto também foi utilizado nos estudos	<códigos do estudo> <resultado>	<códigos do estudo> <resultado>

1 – Pode ser substituída pela data de reteste no medicamento comparador.
2 - Diferença entre os produtos é de 5%.

2 - ETAPA BIOANALITICA

Tabela 2.1 – Validação do método

Técnica bioanalítica	<ex. HPLC/MS/MS, GC/MS, Ligante de proteína plasmática>
Matriz biológica	<ex. sangue total, plasma, urina>
Analito quantificado	<DCB>
Padrão Interno – PI ¹	<DCB>
Anticoagulante	<ex. EDTA, EDTA-K2, EDTA-k3, Heparina>
Tipo de extração	<ex. Precipitação, Líquido-Líquido, sólido-sólido>
Linearidade	O método é linear na faixa de <xx- xx ng/ml>

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA	
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.	
Equação da reta	<1/x ² ou 1/x>
Limite Inferior de Quantificação - LIQ	<LIQ>, exatidão <%>, precisão <%>
Concentração de Controles de Qualidade - CQ	<CQB> <CQM> <CQA> <CQD>
Recuperação Media Analíto ⁴	<%>
Recuperação Media PI ⁴	<%>
Exatidão Intracorrída	<Erro Padrão Relativo (EPR) ou CV%> <LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD>
Precisão Intracorrída	<Desvio Padrão Relativo (DPR) ou CV%> <LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD>
Exatidão Intercorrída	<EPR ou CV%> <LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD>
Precisão Intercorrída	<DPR ou CV%> <LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD>
Seletividade	Não foram evidenciadas interferências em amostras <normais, lipêmicas ou hemolizadas>
Efeito residual	Não foram evidenciadas respostas de picos interferentes nos tempos de retenção do analíto e PI após <LSQ>
Efeito Matriz ¹	<CV% dos FMN>
Estabilidade de Pós-Processamento	Estável por <período> à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>
Estabilidade de curta duração	Estável por <período> à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>
Estabilidade de congelamento e descongelamento	Estável por <#> ciclos à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>
Estabilidade da Solução-Mãe do Analíto	Estável por <período> à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>
Estabilidade das Soluções de Trabalho do Analíto	Estável por <período> à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA	
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.	
Estabilidade da Solução-Mãe do PI	Estável por <período> à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>
Estabilidade das Soluções de Trabalho do PI	Estável por <período> à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>
Estabilidade de longa duração ²	Estável por <período> à <temperatura °C>. <Desvio %, faixa, CQ>
Diluição ¹	<Concentração> diluída <#> vezes. Precisão <%> e exatidão <%>
Validação Parcial ³	Descrição breve das razões
Cross validação ³	Descrição breve das razões

1 – Pode não ser aplicável.

2 – Em caso de não dispor desta informação no momento do protocolo, informar data prevista para conclusão.

3 – Informações complementares, se cabível. Relatar quaisquer validações subsequentes à inicial.

4 - Dados informativos, sem vinculação normativa. Informar somente quando o procedimento for realizado.

Tabela 2.2 – Período de armazenamento

Código do estudo e Analíto	Maior período armazenado
	<#> dias à <temperatura°C>

Tabela 2.3 – Análise das amostras

Analíto	<nome>
Numero total de amostras recebidas	<#>
Numero total de amostras analisadas	<#>
Numero total e % de amostras reanalisadas ^{1,2}	<# e % referente ao total de amostras analisadas>
Numero total de corridas analíticas ²	<#>
Numero total de corridas analíticas validas ²	<#>
Amostras de reanálise recorrida ³	
Numero de amostras	<#>

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA					
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.					
Porcentagem de amostras cuja diferença entre os dois valores foi menor que 20% da media para ensaios cromatográficos ou 30% para ensaios de ligação a proteínas plasmáticas.			<%>		
<p>1 - Devido a razões não decorrentes de invalidação de corrida.</p> <p>2- Sem considerar amostras de reanálise recorrida (incurred sample reanalysis), quando cabível.</p> <p>3 - Dados informativos, sem vinculação normativa. Informar somente quando o procedimento for realizado.</p>					
2.7.1.2. Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais					
1 – RESULTADOS DO ESTUDO DE BD/BE					
Tabela 1.1 – Dados farmacocinéticos					
Parâmetros Farmacocinéticos	Media Aritmética ⁴ (±SD)				
	Produto Teste		Produto Comparador		
N					
AUC _(0-t) ¹					
AUC _(0-∞) ²					
C _{máx}					
t _{máx} ³					
T _{1/2}					
Ke					
<p>1 – Em estudos truncados para produtos de liberação imediata, a AUC(0-72h) pode ser reportado em substituição à AUC(0-t)</p> <p>2 – Parâmetro não necessário em estudos truncados em que se avaliou a AUC(0-72h).</p> <p>3 – Média (média, min., máx.)</p> <p>4 – Média aritmética (±SD) pode ser substituída pela media geométrica (±CV%).</p>					
Tabela 1.2 – Dados farmacocinéticos comparativos					
Parâmetros Farmacocinéticos	Razão da Média geométrica (%)	Intervalo de Confiança – IC ⁴	Coefficiente de Variação – CV (%) ^{1,2}	Poder do teste (%)	Resultado ⁵
AUC _(0-t) ³					<+ ou ->

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA								
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.								
AUC _(0-∞)					<+ ou ->			
C _{máx}					<+ ou ->			
<p>1 – Baseado na media dos quadrados residuais. 2 – Para estudos replicados deve-se reportar o CV% intrasujeito somente do produto comparador. 3 - Em estudos truncados a AUC(0-72h) pode ser reportado em substituição à AUC(0-t). 4 – Considerando 90%. 5 – “+” = não bioequivalente e “-“ = bioequivalente.</p>								
Tabela 1.3 – Dados comparativos para estudos escalonados								
Parâmetro	Razão T/R	90% CI inferior	90% CI superior	s ₂ wr	sWR	Criteria Bound	Método	Resultado
LAUCT								
LAUCI								
LC _{max}								
Tabela 1.4 – Dados farmacocinéticos adicionais								
Curvas de concentração plasmática onde		Informações complementares						
- AUC _(0-t) /AUC _(0-∞) <0.8 ¹		<Identificação do Sujeito, período, T ou R ² >						
- C _{máx} é o primeiro ponto		<Identificação do Sujeito, período, T ou R >						
- Amostra de Pré-dose > 5%		<Identificação do Sujeito, período, T ou R, Concentração pré-dose>						
<p>1 – Aplicável quando o ultimo ponto amostral de AUC(0-t) for em tempo inferior a 72h.s 2 – T = Teste e R = Referencia ou comparador.</p>								
Tabela 1.5 – Desligamentos de sujeitos de pesquisa								
Sujeito	Sequencia	Razão	Momento	Substituído				
<# , código>	<TR> <RT>	<retirado> <desistente>	<hora, dia> e <anterior ao P1> <durante P1> <anterior ao P2> <posterior a P2>	<Sim, voluntario ID> <Não>				

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA							
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.							
Tabela 1.6 – Curva de calibração do estudo							
Parâmetro	Amostras da curva de calibração						
Concentração (ng, mcg/mL)							
Precisão interdia (%CV)							
Exatidão interdia (%)							
Linearidade	(faixa dos valores de r^2)						
Faixa de linearidade (ng, mcg/mL)							
Sensibilidade / LIQ (ng, mcg/mL)							
Tabela 1.7 – Controles de qualidade do estudo							
Parâmetro	Amostras de controle de qualidade						
Concentração (ng, mcg/mL)							
Precisão interdia (%CV)							
Exatidão interdia (%)							
2 – BIOSENÇÃO VIA TESTES IN VITRO							
Tabela 2.1 – Composição quantitativa e qualitativa do produto teste ^{1,2} .							
Fármaco	<DCB>						
Forma farmacêutica							
Linearidade do fármaco	<linear de xx – xx mg> <não linear por saturação da biotransformação>						

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA							
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.							
				<não linear por saturação do processo de absorção>			
Ingredientes	Função	Concentrações					
		XX mg		XX mg		XX mg	
Núcleo		Quantidade por unidade	%	Quantidade por unidade	%	Quantidade por unidade	%
TOTAL			100%		100%		100%
Revestimento							
TOTAL			100%		100%		100%
<p>1 - Cada ingrediente deve ser expresso em porcentagem (peso/peso) do total do núcleo ou revestimento ou peso/volume para soluções.</p> <p>2 - Incluir a composição de todas as concentrações objeto de registro. Adicionar colunas se necessário.</p>							
Tabela 2.2 – Teste de dissolução							
Centro de Equivalência Farmacêutica	<nome e código>						
Condições							
Aparatos	<ex. pá, cesta>						
Rotação	<ex. 50rpm ou 100rpm>						
Meio							

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA								
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.								
Volume		<900ml>						
Temperatura		<ex. 37 ± 1oC >						
Tensoativos								
Meio de dissolução		Tempos de coleta					F2	
		5	10	15	20	30	45	
Concentração 1 # unidades # lote	pH=1,2							
	pH=4,5							
	pH=6,8							
	CQ meio							
Concentração 2 # unidades # lote	pH=							
	pH=							
	pH=							
	CQ meio							
Concentração 3 # unidades # lote	pH=							
	pH=							
	pH=							
	CQ meio							

Tabela 2.3 – Teste Solubilidade

Método	<shake-flask ou diagrama de fases>
Dose	<maior dose única em bula>
Volume	<250ml>
Temperatura	37 ± 1oC
Replicatas	<#>

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA				
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.				
	Inicial	Final	Estabilidade	Solubilidade
pH = 1,2			<CV% e Desvio%>	<CV% e Volume>
pH = 4,5			<CV% e Desvio%>	<CV% e Volume>
pH = 6,8			<CV% e Desvio%>	<CV% e Volume>

2.7.1.3. Comparações e análises de resultados entre os estudos

2.7.1.4. Apêndice

2.7.4.1.3. Características Demográficas e Outras Características da População do Estudo

Tabela 1 – Perfil demográfico dos voluntários que concluíram o estudo.

Características		Estudo:	
		Teste N =	Comparador N =
Idade	Media		
	Faixa		
Idade agrupada	<18	N (%)	N (%)
	18-40	N (%)	N (%)
	41-64	N (%)	N (%)
	65-75	N (%)	N (%)
	>75	N (%)	N (%)
Sexo	Masculino	N (%)	N (%)
	Feminino	N (%)	N (%)
Índice de Massa Muscular - IMC	Media (±DP)		
	Faixa		
Outros			

2.7.1.4.1.1. Eventos Adversos Comuns

(continuação)

Quadro 8 – Proposta de nota técnica detalhando a apresentação de relatórios resumidos de estudos biofarmacêuticos – 2015

MINUTA DE NOTA TÉCNICA		
NOTA TÉCNICA XX de xx de junho de 2015.		
Tabela 1- Incidência de Eventos Adversos		
Sistema / Efeito Adverso	Estudo <xxx>	
	Teste	Comparador
Gerais		
Tontura	N(%)	N(%)
Gastrointestinais		
Constipação		
Vômito		
diarreia		
Total	N(%)	N(%)

(FDA, 2014g)(FDA, 2016b)(EMA, 2011a)(ANVISA, 2003e)

(conclusão)

Após esta etapa de desenvolvimento clínico, os RECs são incorporados aos dossiês de registro, juntamente com outras provas de qualidade e documentação não clínica, os quais veremos a seguir.

6.2 TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA NO PROCESSO DE REGISTRO

A comercialização de produtos de natureza medicamentosa com finalidade profilática, curativa, paliativa ou mesmo para fins de diagnóstico deve ser precedida de registro sanitário, além de controle pós-mercado. O controle sanitário, incluindo o registro sanitário, busca garantir que os medicamentos disponibilizados à população sejam seguros, eficazes e de qualidade. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), a regulação sanitária deve ser conduzida sob a orientação de elementos que assegurem Boas Práticas Regulatórias (BPR) e Boas Práticas em Governança regulatória (WHO, 2010b). A OMS destaca que para que os processos regulatórios

sejam efetivos e eficazes faz-se necessário a colaboração entre todos os atores envolvidos, e que estes processos sejam transparentes e tenham controle social (WHO, 2003).

O uso de produtos inefetivos, ineficazes, inseguros, de baixa qualidade, falsificados pode resultar em falhas nos tratamentos, exacerbação das enfermidades, resistências medicamentosas, e até a desfechos fatais. Tal cenário enfraquece e mina a confiança da população nos sistemas e profissionais de saúde, assim como, na indústria farmacêutica (WHO, 2003). Devido à assimetria de conhecimento entre a população (pacientes/consumidores) e a indústria farmacêutica, somada a complexidade do tema, faz-se necessário a intercessão dos entes reguladores, cuja atuação deve primar pela transparência, sem a qual não há controle social.

O processo de análise dos Dossiês de Registro de Medicamentos (DRM) são tão importantes quanto complexos, devendo, por esta razão, serem avaliados por reguladores especialistas, bem treinados e capacitados. O processo de análise dos DRM consiste na verificação do cumprimento de especificações técnicas e científicas definidas em regulamentações e guias, os quais determinam condições e características mínimas para se assegurar segurança e eficácia dos produtos. A avaliação técnica dos DRMs, ou procedimento de tomada de decisão, baseia-se sobretudo pela consideração e ponderação dos riscos e benefícios inerentes a cada produto. Quando os benefícios suplantam os riscos, reais ou potenciais, o processo resulta na concessão de uma autorização para comercialização, também conhecida como registro sanitário.

O processo de tomada de decisão deve ser racional, transparente e baseado em evidências (WHO, 2015c). Enquanto para algumas classes de medicamentos, tais como genéricos, a análise é mais objetiva, outras, especialmente no caso de medicamentos novos ou novas indicações e usos de produtos já registrados, requerem uma avaliação mais individualizada. Em todo caso, a ponderação dos riscos e benefícios dos produtos deve ser realizada de forma sistemática, consistente, estruturada e tão objetiva quanto possível (EMA, 2008d).

A Avaliação Risco/Benefícios (ARB) é realizada por regulados (Indústria Farmacêutica) e reguladores (Agências Reguladoras), havendo diversas abordagens e instrumentos, quantitativos e descritivos, para suporte à estas análises (LEONG, J.; WALKER; SALEK, 2015). Pelos regulados destacamos o BRAIN (*Benefit-Risk Assessment In New and old drugs* – BRAIN), adotado pela Novo Nordisk, e o BRAT

(*Benefit-Risk Action Team – BRAT*), adotado pela PhRMA, e pelos reguladores ressalta-se os métodos adotado pela FDA (*Benefit Risk Framework – FDA BRF*) e pela EMA (PrOACT-URL²⁴) (ANEXO B – Comparação de modelos de avaliação Risco/Benefício) (LEONG, JAMES; SALEK;WALKER, 2015). As abordagens, majoritariamente, são baseadas em métodos de Análise Multi Critério (AMC) e são estruturados em passos que se resumem em: identificação, avaliação e conclusão (LEONG WAI YEEN; SALEK;WALKER, 2014)

A ARB não deve ser totalmente qualitativa ou descritiva, assim como não deve ser totalmente quantitativa (LEONG, J. *et al.*, 2013). A escolha do melhor método deve considerar os aspectos característicos do produto e dos pacientes alvo (EGBRINK;M, 2014; JOHNSON;ZHOU, 2016), assim como as evidências disponíveis (FISCHHOFF, 2012). O Consócio Europeu de Pesquisa Farmacoepidemiológica em desfechos Terapêuticos (*Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium - Protect*) apresenta diversos métodos e abordagens, qualitativas e quantitativas que auxiliam reguladores e regulados na seleção da alternativa mais apropriada (PROTECT, 2016b). Desde 2009 a EMA desenvolve projetos buscando clarificar o processo de seleção, assim como a aplicabilidade das diversas técnicas (EMA, 2010a, 2011b, 2012a, 2014a).

O processo de tomada de decisão manifesta-se em um Parecer Técnico de Análise (PAT), onde são descritos dados técnicos e científicos dos produtos, interpretação das informações e emissão de conclusões (aprovação ou rejeição), bem como das respectivas motivações e justificativas. Considerando a necessidade de transparência, comunicação e compartilhamento de dados deste processo com os múltiplos atores envolvidos no processo (academia, setor regulado, sociedade, profissionais de saúde, pacientes, dentre outros), e levando-se em consideração que os PATs podem conter informações de natureza confidencial ou sigilosa, muitas Autoridades Reguladoras optaram pela emissão de PATs em diferentes configurações e estruturas.

Na UE, o processo de registro de um produto é publicizado via a compilação das informações constantes no dossiê. O Relatório das Características do Produto (*Summary Product Characteristics - SPC*) e o Parecer Público de Análise Europeu

²⁴ PrOACT-URL é a abreviatura dos oito passos no processo de ARB: *Problem, Objectives, alternatives, Consequences, Trade-offs, Uncertainly, Risk Tolerance, Linked decisions*.

(*European Public Assessment Report - EPAR*) são as principais ferramentas de divulgação. Estes documentos são divulgados pelo portal EudraPharm desde 2007 (Launch of Eudrapharm database, 2007), agregando os produtos aprovados pelo sistema centralizado (EMA) e pelas agências de cada estado membro (EMA, 2015e).

O SPC é a parte do dossiê de registro que descreve as características técnicas do medicamento, sendo elaborado pelo detentor do registro, e revisado pela agência reguladora, podendo ser entendido como a principal ferramenta de disseminação de informações de medicamentos para profissionais de saúde, contribuindo para a disseminação de uma cultura baseada no uso racional do medicamento. O conteúdo do SPC deve primar pela concisão, legibilidade, e ser baseado em evidências robustas que possam potencializar o cuidado ao paciente, por meio de prescrições seguras e efetivas. O SPC dispõe ainda de uma descrição dos riscos e benefícios do uso do medicamento (EMA, 2012h).

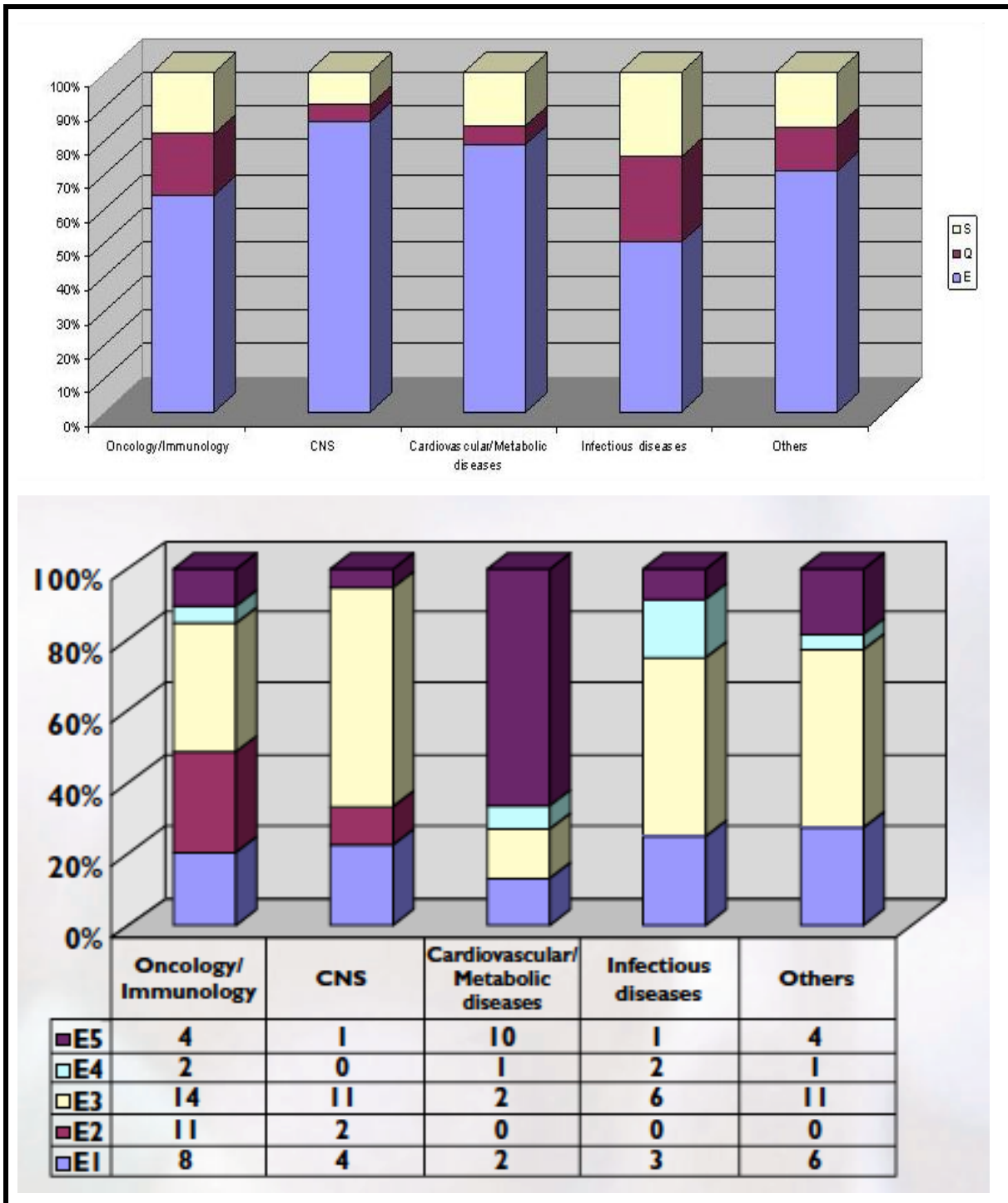
O EPAR registra a base técnica para processo de tomada de decisão na Agência, descrevendo o fluxo da análise e explanando o processo de avaliação dos riscos e benefícios de cada produto. O EPAR descreve as informações técnicas relevantes que podem ser úteis especialmente para a academia e para a indústria, que podem se inteirar sobre o “*modus operandi*” da agência, e se antecipar a requerimentos e exigências destas. O racional técnico para a tomada de decisão tem relevância para auxiliar a tomada de decisão em outras agências com respeito aos mesmos produtos, ou produtos similares. Considerando a natureza técnica do EPAR, versões resumidas em linguagem trivial tendem a ser úteis para o público leigo[ANEXO C - Conteúdo do resumo dos resultados dos ensaios clínicos para leigos (EU)] (RAYNOR;BRYANT, 2013).

A divulgação dos pareceres de solicitações de registro indeferidas ou reprovadas adotada pela Anvisa está alinhada com a abordagem adotada pela EMA (EMA, 2005c). A divulgação de tais informações favorecem o entendimento das principais razões para o sucesso ou falhas nos requerimentos de registro (PUTZEIST et al., 2012), instrumentalizando os atores envolvidos no controle social (GARATTINI;BERTELE, 2010).

Tafuri (2013) discriminou os 86 processos de registro rejeitados/indeferidos pela EMA entre 2003 e 2010, sendo possível identificar os principais motivadores das rejeições por categorias terapêuticas, conforme Figura 6. Este estudo identificou ainda

que somente a EMA e a TGA divulgam tais informações (Quadro 9) (TAFURI *et al.*, 2013).

Figura 6 - Estratificação dos processos de indeferimento na EMA entre 2003-2010



Fonte: (TAFURI *et al.*, 2013)

Notas: S = Segurança; Q = Qualidade; E = Eficácia; CNS = Sistema Nervoso Central; E1 = Questões metodológicas; E2 = Deficiência de significância estatística; E3 = Deficiência de relevância clínica; E4 = Questões de Boas Práticas Clínicas; E5 = Questões farmacocinéticas / Bioequivalência; EMA = European Medicines Agency

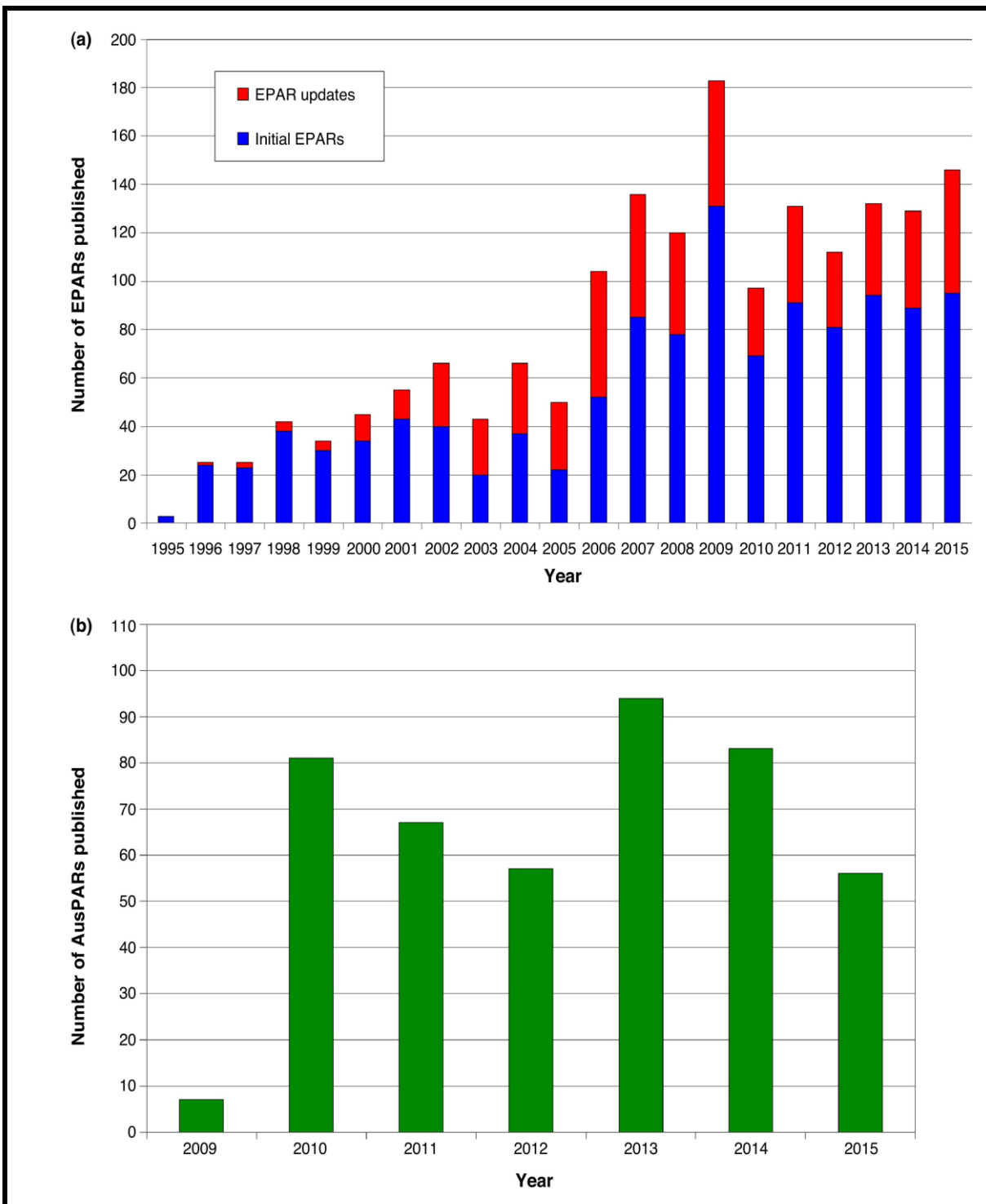
Quadro 9 - Levantamento de países cujas Agências Reguladoras divulgam pareceres de indeferimento - 2013

País	Respondeu ao questionário	Disponibiliza relatório de indeferimentos
Argentina	SIM	Não avaliado
Austrália	SIM	SIM
Brasil	NÃO	Não avaliado
Canadá	SIM	NÃO
Chile	NÃO	Não avaliado
China	SIM	NÃO
Cuba	NÃO	Não avaliado
EU	SIM	SIM
Índia	NÃO	Não avaliado
Japão	SIM	NÃO
México	NÃO	Não avaliado
Marrocos	NÃO	Não avaliado
Namíbia	NÃO	Não avaliado
Nova Zelândia	SIM	NÃO
Rússia	NÃO	Não avaliado
Arábia Saudita	SIM	NÃO
África do Sul	SIM	NÃO
Suíça	SIM	NÃO
Estados Unidos da América	SIM	NÃO

Fonte: Tradução do autor, baseado em (TAFURI *et al.*, 2013)

A EMA tem divulgado os Pareceres de Análise (*European Public Assessment Report – EPAR*) desde 1995, e a Autoridade Reguladora Australiana (*Therapeutic Goods Administration - TGA*) desde 2009 (*Australian Public Assessment Reports - AusPARs*). O volume de pareceres divulgados por estas duas ARS pode ser observado na Figura 7 (PAPATHANASIOU *et al.*, 2016).

Figura 7 - Número de pareceres de análise técnica publicados pela *Therapeutic Goods Administration* (TGA) (2009-2015) e *European Medicines Agency* (EMA) – (1995-2015)



Fonte: (PAPATHANASIOU *et al.*, 2016)

Notas: AusPARs = *Australian Public Assessment Report* / Pareceres de Análise Públicos da Austrália; EPARs = *European Public Assessment Report* / Pareceres de Análise Públicos Europeus

Em relação à estruturação e conteúdo dos pareceres emitidos pela EMA e TGA, verifica-se que estes se mostram eminentemente similares, com pequenas peculiaridades normativas de cada país [ANEXO D – Conteúdo dos Pareceres Públicos de Análise da EMA (EPAR) e TGA (AusPAR)]. Os PARs estão estruturados nos modelos documentais padronizados em consonância com o CTD (Figura 5), e descrevem os achados e a avaliação do regulador no que se refere a qualidade segurança e eficácia dos medicamentos, havendo destaque para uma descrição transparente, estrita e objetiva dos riscos e benefícios da introdução (ou não) do produto no mercado. Por vezes a decisão final pode ser apreciada por comitês técnicos, cujas manifestações também são apostas no PAR. Em todos os casos as informações confidenciais são removidas das versões públicas (EMA, 2007d) (TGA, 2014) (ANEXO E – Classificação de informações comercialmente confidenciais de IFAS na TGA e ANEXO F – Classificação de informações comercialmente confidenciais de Medicamentos na TGA)

Enfatiza-se que os EPAR são os documentos mais acessados no site da EMA (Tabela 1), o que demonstra a importância do tema. O requerimento de acesso às informações referentes a medicamentos às Agências Reguladoras por profissionais de saúde e pacientes possui estreita relação aos PAR, considerando que, por exemplo, um quarto das demandas ao EMA são direcionadas ao EPAR e um terço das demandas ao TGA são direcionadas ao AusPAR.

Tabela 1 - Fluxo de acessos ao sítio da Agência de Medicamentos Europeia (EMA) em novembro de 2015

	Ranque	Visitas ao sítio	% ^a
Total seções do sítio da EMA		14.350.891	
1	Seção de EPAR ^b	1.487.400	10,36
2	Sítio da EMA	870.622	6,07
3	Noticias e eventos	453.675	3,16
4	CHMP: agendas, extratos de reuniões, destaques	318.480	2,22
5	Medicamentos	256.036	1,78
6	<i>What's new</i>	251.899	1,76
7	COMP: agendas, extratos de reuniões, atas de reunião	113.263	0,79
8	Medicamentos em avaliação	107.498	0,75
9	Destaques da reunião do CHMP 21-24 Set 2015	82.121	0,57
10	Medicamentos Humanos; informações regulatórias	74.899	0,52

Fonte: Tradução do autor, baseado em (PAPATHANASIOU *et al.*, 2016)

Notas: EMA = *European Medicines Agency* / Agência Europeia de Medicamentos; EPAR = *European Public Assessment Report* / Parecer Público de Análise; COMP = *Committee for Orphan Medicinal Products* / Comitê para produtos medicinais órfãos; CHMP = *Committee for Medicinal Products for Human Use* / Comitê para medicamentos de uso humano; a = Porcentagem total de acesso ao sítio da; b = somente EPARs de medicamentos de uso humanos;

Outras Agências Reguladoras divulgam os PAR em seus websites, como a Health Canada, FDA e a Agência Reguladora Japonesa (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* - PMDA).

No Canadá os Resumos das Bases da Decisão (*Summary Basis of Decision* - SBD) são publicados desde 2005. Inicialmente o projeto (Fase I) publicava dois documentos para novos medicamentos: o Comunicado de Decisão (*Notice of Decision* – ND), com duas a três folhas, e o SBD, um documento mais denso e detalhado. Em 2009 os resultados (197 DN e SBD) da Fase I foram avaliados (CANADA, 2010) e em 2011 o projeto SBD foi reformulado (CANADA, 2012b), iniciando-se a Fase II, a qual inseriu as seguintes alterações: o SBD passou a ter formato de perguntas e respostas [ANEXO G – Estruturação do SBD (fase II)] (CANADÁ, 2012); conteúdo focado na análise risco/benefício; eliminação do ND; inclusão das alterações pós-registro (*Post-Authorization Activity Table* - PAAT); extinção da possibilidade de recurso pelo detentor (CANADA, 2012a).

Apesar do relatório de avaliação da Fase I (CANADA, 2010) e do Auditor Geral do Canadá (AGC) (OAG, 2011) identificarem a necessidade de publicação dos pareceres de produtos indeferidos, esta abordagem ainda não se faz presente na Health Canada. Vide recomendação do AGC (OAG, 2011):

4.63 Recomendação. A Health Canada deve divulgar informações relacionadas a novos medicamentos em um curto período de tempo e aprimorar a transparência das “condições de aprovação”, rejeições, e retiradas de novos medicamentos de modo que os Canadenses e profissionais de saúde possam acessar as informações sobre estes produtos. Resposta da Agência: De acordo. A Agência melhorará a transparência das “condições de aprovação”, rejeições, e retiradas para o público canadense. (Tradução do autor)

Desde 2015 o Canadá também publica o Resumo da Decisão Regulatória (*Regulatory Decision Summaries* - RDS), que sintetiza o processo de tomada de decisão para determinado produto (CANADA, 2016c), e a Lista de Solicitações de Registro de Novos Medicamentos (*Submissions Under Review List*) (CANADA, 2016d). É importante destacar que informações técnicas dos produtos são disponibilizadas em um documento diverso, chamado de Monografia do Produto, que está disponível na Base de Dados denominada *Drug Product Database* (CANADA, 2016a). Em 2016 o programa de transparência da cadeia de controle dos medicamentos da Health Canada foi reavaliado buscando avanços para os próximos anos (CANADA, 2016b), com destaque para a necessidade de divulgação de dados

clínicos, quesito considerado deficiente (HABIBI;LEXCHIN, 2014), e um maior envolvimento dos pacientes nos processos de tomada de decisão (KLEIN *et al.*, 2016).

Na FDA, a avaliação técnica é segmentada, assim como os respectivos relatórios (Quadro 10).

Quadro 10 - Pareceres de Análise Técnica (PAT) de medicamentos da *Food and Drugs Administration* (FDA) - 2017

PAT (Review)	Descrição
Carta de Aprovação	Certificação que o produto cumpre os critérios para concessão de registro (Certificado de Registro).
Bula e rótulo	Bula aprovada e leiautes dos rótulos e embalagens secundárias
Análise Médica	ANEXO H – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Médica do FDA (Medical Review)
Parecer de Análise Técnica (PAT) Química	Avalia o dossiê de Insumos Farmacêuticos Ativos (Drug Master File - DMF) através de check list e notas baseado no eCTD ANEXO I – Estruturação do Parecer de Análise Técnica química do FDA (Chemical Review)
PAT ambiental	Avalia o impacto do medicamento e seu processo produtivo no meio ambiente ANEXO J – Estruturação do Parecer de Análise Técnica ambiental do FDA (Environmental Review)
PAT Farmacológica	Avalia os estudos pré-clínicos (farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos) ANEXO K – Estruturação do Parecer de Análise Técnica farmacológica do FDA (Pharmacological Review)
PAT Estatística	ANEXO L – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Estatística do FDA (Statistical Review)
PAT Microbiológica	ANEXO M – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Microbiológica da FDA
PAT de Farmacologia Clínica	ANEXO N – Estruturação do Parecer de Análise Técnica da Farmacologia Clínica da FDA (Clinical Pharmacology Review)
PAT de Nomenclatura	ANEXO O – Estruturação do Parecer de Análise Técnica sobre nomenclatura da FDA
PAT de avaliação e mitigação de riscos	ANEXO P – Estruturação do Parecer de Análise Técnica sobre avaliação e estratégias de mitigação de risco da FDA
Estratégia de avaliação e mitigação de riscos (REMS)	

(continua)

Quadro 10 - Pareceres de Análise Técnica (PAT) de medicamentos da *Food and Drugs Administration* (FDA) - 2017

PAT (Review)	Descrição
PAT resumido	Sintetiza o conteúdo dos PATs em um único documento. ANEXO Q – Estruturação do Parecer de Análise Técnica resumido da FDA
Documentos Administrativos	Discrimina os documentos administrativos no processo
Correspondências	Discrimina as correspondências entre a Agência e o Detentor

(conclusão)

A FDA não divulga pareceres de análise quando estes concluem pela rejeição da petição, entretanto, as empresas devem publicar as informações que potencialmente podem afetar investimentos/investidores. Lurie et al (2015) demonstraram que as informações divulgadas pelas empresas não representavam fielmente o disposto nos pareceres de indeferimento, destacando-se a omissão de informações (LURIE *et al.*, 2015). Esta abordagem adotada pela FDA provoca muitas críticas ao sistema (ROY, 2010) (GOLDSTEIN, 2008; HARRIS, 2009), enfatizando que a abertura documental aprimoraria as pesquisas de novos produtos e promoveria a proteção dos sujeitos de pesquisa (MARCKMANN;STRECH, 2011; HEY;KESSELHEIM, 2016).

Em 1994 o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem Estar do Japão (*Ministry of Health, Labour and Welfare – MHLW*) iniciou a publicação de resumos de pareceres técnicos (*Summary Basis of Approval - SBA*). Em 2005, a PMDA iniciou a divulgação dos pareceres de análise de medicamentos novos, havendo publicado 90 pareceres em 2006. Diferentemente da EMA ou FDA, a divulgação é feita pela divulgação dos CTDs (MORIMOTO; KAWASAKI;YOSHIDA, 2015), havendo tachação das partes consideradas confidenciais (PMDA, 2016).

No Brasil, o Registro Sanitário é concedido pela Anvisa após avaliação de que o produto, por meio de comprovação científica e técnica, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. O processo de registro divide-se basicamente em documentação administrativa e documentação técnica da qualidade, conforme descrito no Quadro 11 (ANVISA, 2014j).

Quadro 11 – Requisitos e documentação administrativa e técnica da qualidade para fins de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares - 2014

Documentação	Requisitos
Administrativa	I – formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados; II - comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União (GRU), ou isenção, quando for o caso; III - modelo de texto de bula; IV – layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, referente a cada local de fabricação; e V - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC;
Técnica da qualidade	Informações: I – sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA); II – sobre o desenvolvimento da formulação; III – sobre o produto terminado; IV - sobre a produção do produto terminado; V – sobre o controle de qualidade das matérias-primas; VI – sobre o controle de qualidade do produto terminado; VII – sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional; VIII – sobre o envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações; IX – sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial: descrição do material de constituição do acessório e suas especificações; X – sobre os estudos de estabilidade do produto terminado; XI ^a - relatório de Segurança e Eficácia; e XII ^a - plano de Farmacovigilância.

(ANVISA, 2014j)

Nota: a = aplicável somente a medicamentos novos.

A estruturação da documentação para fins de registro está distribuída similarmente aos módulos 01 e 03 da CTD. A documentação disposta no Quadro 9 deve ser preparada de maneira detalhada e bem descritiva, abordando aspectos e métodos de desenvolvimento próprio que requerem proteção quanto à confidencialidade.

Assim, o agrupamento das informações não confidenciais em relatórios ou pareceres mostra-se mais viável. Os relatórios devem aglutinar as informações em estrutura e linguagem compatível com o perfil do público alvo.

Apesar dos diferentes propósitos e estruturas dos documentos de natureza pública integrantes do dossiê de registro, eles se completam, permitindo que pacientes e profissionais de saúde se mantenham informados sobre os medicamentos que utilizam. Algumas características destes documentos são apresentadas no Quadro 12.

Quadro 12 - Características dos documentos de natureza pública integrantes do dossiê de registro na União Europeia - 2017

Documento	Características	Público Alvo	Conteúdo
Relatório das Características do Produto (SPC)	<ul style="list-style-type: none"> - Documento técnico, baseado em evidências e orientado aos pacientes. - Avalia riscos e benefícios. - Preparado pelo Detentor e revisado pela European Medicines Agency (EMA). 	Profissionais de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Nome, composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica. - Particularidades clínicas e farmacêuticas. - Propriedades farmacológicas. - Número de registro e detentor.
Parecer Público de Análise (EPAR)	<ul style="list-style-type: none"> - Esclarece o processo de avaliação dos riscos e benefícios de cada produto conduzido pela Agência - Preparado pelo Detentor e revisado pela EMA - Principal conjunto de documentos regulatórios 	Reguladores Setor Regulado Acadêmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Histórico do produto. - Discussão científica. Aspectos de qualidade, aspectos clínicos e não clínicos eficácia e segurança clínica, farmacovigilância e atenção aos usuários. - Ponderação risco e benefício. - Recomendações.
EPAR resumido	<ul style="list-style-type: none"> - Resumo das informações constantes em um PAR completo em linguagem coloquial. - Formato de Perguntas e Respostas. - Preparado pela EMA. - Documento não técnico. 	Público leigo	<ul style="list-style-type: none"> - Condições de uso (ex. Indicações, contraindicações, precauções, posologia, administração, manuseio, armazenamento, como tomar e o que fazer em caso de erro, etc.).

(EMA, 2015e)(EMA, 2012h)

Em 2013, nenhum dos documentos descritos no Quadro 12 figurava no rol de instrumentos de publicização da Anvisa. Entretanto, em 2017, a partir de propostas apresentadas como produtos desta tese, o PAT e o PATE foram institucionalizados (Vide Quadro 13).

Quadro 13 - Padronização e classificação documental da etapa de registro da cadeia de controle dos medicamentos de uso humano na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2003/2017

Documento	Situação 2013	Situação 2017	Classificação atual	Classificação proposta
Relatório Técnico do Produto (RTP)	∅	∅	∅	Público
Parecer Análise Técnica (PAT)	∅	✓	Público	Público
Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE)	∅	✓	Confidencial	Confidencial
PAT resumido	∅	∅	∅	Público
Bula Profissional Saúde	✓	✓	Público	Público
Bula Paciente	✓	✓	Público	Público

✓ = existente; ∅ = inexistente.

Cabe ressaltar que o modelo adotado na Anvisa, apesar de ser um promissor princípio, não seguiu a sistemática proposta nesta pesquisa, estando ainda orientado em diretrizes de manutenção do sigilo de grande quantidade de informações e dados.

6.2.1 Parecer de Análise Técnica (PAT)

A portaria n. 491/SUMED/ANVISA, de 16 de abril de 2015, estabeleceu os mecanismos para elaboração e publicação no portal da Anvisa das bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro de medicamentos, produtos biológicos e radiofármacos, através das intituladas cartas de aprovação e reprovação [ANEXO R - Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento (aprovação) e ANEXO S - Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento (reprovação)] (ANVISA, 2015j). Esta portaria regulamentou o requisito constante na RDC 60/2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos,

genéricos e similares, e dá outras providências: “Art. 45. Será divulgada informação na página eletrônica da Anvisa com as bases técnicas para a aprovação do registro do medicamento.” (ANVISA, 2014j).

Interposições junto aos diretores da Anvisa, baseando-se nos princípios de transparência expostos ao longo desta tese, contribuíram para a inserção do artigo supracitado na normativa. Apesar de o texto normativo referir-se tão somente aos processos de “aprovação”, a Anvisa adotou o entendimento ampliado do tema, incluindo também a divulgação para os casos de reprovação.

A materialização das Bases técnicas e científicas da conclusão da análise de registro de medicamentos na Anvisa deu-se por meio de um documento inicialmente chamado de Cartas de Aprovação / reprovação (CAR). Em junho de 2016, foi feita a opção por alterar a nomenclatura do documento para “Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM)”. A nova denominação harmoniza-se com nomenclaturas utilizadas por outras Agências, como por exemplo, o EPAR da EMA, e mostra-se mais adequada que a designação anterior.

As primeiras cartas de aprovação foram publicadas no início de 2015, contudo, os dados publicizados referiam-se somente a medicamentos novos, sendo posteriormente aplicados para alguns genéricos (ANVISA, 2015c).

A divulgação das bases científicas é feita via website da Anvisa, requerendo descritores de busca específicos. É importante ressaltar que o padrão de busca e pesquisa adotado pela Anvisa não adequa-se aos requisitos propostos pela OMS (WHO, 2015d), com descritores inadequados, limitados e insuficientes (Ver Quadro 14).

Quadro 14 - Descritores de busca de pareceres emitidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela *European Medicine Agency* (EMA) – 2015

Descritores de Busca Anvisa	Descritores de Busca EMA
Medicamento	Nome do medicamento
Empresa	Nomenclatura Genérica (INN)
Período de Publicação	Indicação Terapêutica
Busca por iniciais	Código ATC
	Busca por iniciais

(continua)

Quadro 14 - Descritores de busca de pareceres emitidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela *European Medicine Agency* (EMA) – 2015

Descritores de Busca Anvisa	Descritores de Busca EMA
	<p>Busca por área terapêutica</p> <p>Busca por tipo: Biosimilares, genéricos, aprovados condicionais, órfãos, etc.</p> <p>Permite a inserção de filtros para: reprovados, aprovados, suspensos e retirados do mercado.</p>

Notas: ATC = *Anatomical Therapeutic Chemical*; INN = *International Non-proprietary Name*.

(conclusão)

Apesar de ter representado um significativo passo em direção ao alcance de processos transparentes de gestão, o sistema adotado possui ainda algumas fragilidades:

- A nova proposta não previu a cobertura retrospectiva dos produtos já registrados;
- Não abordou outras classes de medicamentos (genéricos, similares, fitoterápicos, específicos, dinamizados, etc.);
- A não implementação de uma base de dados exclusiva, ou seja, de um repositório. O sistema de busca possui vinculação direta ao banco de dados da Agência, o que torna o sistema vulnerável a ataques cibernéticos, considerando que, diferentemente do peticionamento eletrônico, não há necessidade de prévia identificação ao acesso;
- As buscas não permitem o carregamento (download) pra planilhas editáveis, tipo Excel®;
- As cartas de aprovação são elaboradas pelos Especialistas da Anvisa, o que amplia a já elevada carga de atividades dos servidores. Tal abordagem, além de aumentar o tempo de análise das petições, implica aos servidores a responsabilidade, e subjetividade, pela classificação quanto à confidencialidade das informações;
- Não se previu mecanismos para atualização das cartas após alterações pós-registro; e,
- Está estruturado em um único modelo, não se adequando aos diferentes públicos.

Em 2015, a partir de proposta apresentada como resultado desta tese de doutorado, a Anvisa atendeu e propôs a inserção, no rol de documentos a serem submetidos pelos detentores de registro quando do peticionamento de alterações pós-registro, do Parecer Técnico de Análise da Empresa (PATE)²⁵ (ANVISA, 2015g, 2016l). Em meio a diversos temas com elevado impacto regulatório, a matéria recebeu papel de destaque, como pode ser visto pela justificativa da normativa (ANVISA, 2015i):

Destaca-se também nesta proposta a criação do Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE). Esse parecer consistirá de uma avaliação crítica prévia dos dados e provas relacionadas à mudança requerida e deverá fazer parte do processo/petição a ser submetida. Espera-se que no parecer a empresa declare, com base na avaliação prévia dos dados, que todos os testes necessários foram conduzidos, de acordo com a legislação vigente aplicável, cujos resultados atenderam aos critérios de aprovação estabelecidos e mantendo-se inalterados todos os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Esse documento será um dos instrumentos de responsabilização da empresa peticionante.

O tema ainda foi enfatizado por contribuições de importantes seguimentos do setor regulado, havendo registros de que o PATE seria a principal inovação na normativa. Entretanto, diversas contribuições buscaram imprimir um caráter confidencial e sigiloso ao documento, com intuito de sobrepujar ou mesmo sustar porvindouras publicações (ANVISA, 2015m).

Em abril de 2016 a RDC 73 foi publicada, com manutenção do dispositivo de publicização, havendo destaque para a proteção das informações de natureza sigilosa: “Art. 34. O PATE poderá ser divulgado de acordo com os critérios a serem estabelecidos pela Anvisa, resguardadas as informações sigilosas..” (ANVISA, 2016l).

Almejava-se que o PATE complementasse, ou mesmo, substituísse as Cartas de Aprovação, e servisse como instrumento de transparência ativa, em conformidade com o artigo 34. Entretanto, verificou-se que o documento não alcançou sua finalidade por completo, considerando que, ainda, não é divulgado.

Considerando o caráter inovador da proposta, a Anvisa conduziu um projeto piloto em cooperação com representantes do setor regulado visando harmonizar

²⁵ Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE): parecer elaborado pela empresa detentora do registro que aborda no mínimo todos os critérios e documentos previstos neste regulamento e normativas sanitária afins, incluindo uma avaliação crítica de todos os aspectos relevantes para a avaliação da Anvisa. O mesmo deve assegurar que foram realizados e aprovados os critérios e documentos apresentados para a autoridade sanitária com a finalidade de manutenção dos parâmetros de qualidade, Segurança e Eficácia do produto.

entendimentos do conteúdo do PATE, esclarecendo o que a Agência espera em cada tópico. O projeto piloto consistiu na apresentação de 10 PATEs pelos representantes do setor regulado, com conseguinte avaliação pela Anvisa, resultado em uma oficina para apresentação dos principais tópicos que necessitavam de melhorias, os acertos observados, além de uma breve explicação sobre a forma de avaliação de petições de implementação imediata (ANVISA, 2016b). Com base nas avaliações, a Agência elaborou ainda um Manual de submissão do PATE (ANVISA, 2016h), com uma série de esclarecimentos quanto à aplicabilidade deste, além de respostas a questionamentos comuns ao tema (ANVISA, 2016i).

Assim como o PATE e as CAR, dados dos produtos aprovados pela Anvisa são publicizados pela disponibilização das bulas via bulário eletrônico²⁶ (ANVISA, 2015f), que utiliza os mesmos descritores de busca utilizados para disponibilização das CAR (Quadro 14).

6.2.2 Bulas

Desde 2003 as bulas de produtos farmacêuticos são padronizadas e possuem versões destinadas a pacientes, com termos mais acessíveis e diretos, e a profissionais da saúde, com termos mais técnicos e informações mais complexas (ANVISA, 2003c, 2009h).

As empresas devem ainda disponibilizar três formatos de bulas para escolha da pessoa portadora de deficiência visual: I - em áudio ou em texto com formato passível de conversão para áudio utilizando meio magnético, meio óptico, meio eletrônico ou serviços e recursos da internet; II - impressas em Braille; e III – impressas com fonte ampliada (ANVISA, 2009h). Estas bulas em formato especial devem ser disponibilizadas, em até 10 dias úteis, mediante solicitação do paciente ou profissional de saúde.

Sempre que julgar necessário, a Anvisa reserva-se o direito de exigir alterações nos textos de bulas, por razões técnico-científicas ou por informações provenientes

²⁶ Bulário eletrônico: Repositório de todas as bulas de produtos farmacêuticos aprovadas pela Anvisa, disponíveis a pacientes e profissionais de saúde.

da farmacovigilância, visando o esclarecimento dos pacientes e profissionais de saúde e a segurança no uso dos medicamentos (ANVISA, 2009h).

Alguns dos documentos citados possuem características, conteúdo, público alvo e destinações distintas. É possível observar no Quadro 15 estas especificidades conforme o tipo de documento.

Quadro 15 - Características dos documentos de natureza pública integrantes do dossiê de registro Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e *European Medicines Agency* (EMA) - 2017

Documento	Características	Público Alvo	Conteúdo
Parecer de Análise Técnica (PAT)	<ul style="list-style-type: none"> - Esclarece o processo de avaliação dos riscos e benefícios de cada produto conduzido pela agência. - Preparado pelo Detentor e revisado pela Agência. - Principal conjunto de documentos regulatórios. 	<ul style="list-style-type: none"> Reguladores Setor Regulado Acadêmicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Histórico do produto. - Discussão científica. Aspectos de qualidade, aspectos clínicos e não clínicos, eficácia e segurança clínica, farmacovigilância e atenção aos usuários. - Ponderação risco e benefício. - Recomendações.
Relatório das Características do Produto (SPC)	<ul style="list-style-type: none"> - Documento técnico, baseado em evidências e orientado aos pacientes. - Avalia riscos e benefícios. - Preparado pelo Detentor e revisado pela Agência. 	<ul style="list-style-type: none"> Profissionais de Saúde 	<ul style="list-style-type: none"> - Nome, composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica. - Particularidades clínicas e farmacêuticas. - Propriedades farmacológicas. - Número de registro e detentor.
Bula profissional	<ul style="list-style-type: none"> - Características e instruções de uso em linguagem técnica e detalhada. - Acompanha o medicamento no varejo. 	<ul style="list-style-type: none"> Profissionais de Saúde 	<ul style="list-style-type: none"> - Condições de uso
Bula paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Características e instruções de uso em linguagem coloquial. - Acompanha o medicamento no varejo. 	<ul style="list-style-type: none"> Paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Condições de uso

Baseando-se nas disposições e dados contidos no Quadro 15, foi possível identificar uma abordagem que melhor se adequasse à realidade sanitária brasileira, exposta na seção seguinte.

6.2.3 Proposta de Regulamentação de Documentação do Processo de Registro

Em março de 2015, a partir dos estudos conduzidos nesta tese, foi apresentada à Anvisa uma proposta de regulamentação de documentos públicos integrantes do processo de registro (Ver Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017).

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

<p>MINUTA DE RDC</p> <p>RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015</p> <p>Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.</p>	
<p>A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15, da Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§ 1o e 3o do art. 5o do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria no 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2o, III e IV, do art. 7o da Lei no 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por Portaria no 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em xx de xx de 2015 adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.</p>	
Art. 1o	Esta resolução estabelece os requisitos para transparência e acesso à dados nos processos de registro.
<p>CAPÍTULO I</p> <p>DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS</p> <p>Seção I</p> <p>Objetivo</p>	
Art. 2o	Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer documentação e procedimentos técnicos para publicização e acesso às informações de natureza pública integrantes do processo de registro.
<p>Seção II</p> <p>Abrangência</p>	
Art. 3o	Este Regulamento se aplica a todos os processos de registro de medicamentos biológicos, sintéticos, semissintéticos, fitoterápicos e dinamizados objetos de controle pela Anvisa.
Art. 4o	A publicização de relatórios de estudos clínicos biofarmacêuticos será tratada em resolução específica.

(continua)

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.	
Seção III Definições	
Art. 5o	<p>Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:</p> <p>I) Parecer de Análise Técnica (PAT) – Parecer técnico descrevendo as bases tecnocientíficas e normativas adotadas no processo de tomada de decisão.</p> <p>II) Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) – Parecer técnico descrevendo as bases tecnocientíficas e normativas utilizadas no processo de tomada de decisão, elaborado pela Empresa solicitante do registro.</p> <p>III) Relatório Técnico do Produto (RTP) – Relatório que descreve as características do produto farmacêutico.</p>
CAPÍTULO II DA DOCUMENTAÇÃO PÚBLICA	
Art. 6o	<p>O dossiê de registro de medicamento deve conter os seguintes documentos:</p> <p>I) Parecer de Análise Técnica (PAT).</p> <p>II) PAT resumido.</p> <p>III) Relatório Técnico do Produto (RTP).</p> <p>IV) Bula Profissional de Saúde.</p> <p>V) Bula Paciente.</p> <p>§2o Os documentos descritos em Caput são de natureza pública e não devem incluir informações de natureza pessoal ou comercialmente confidencial.</p> <p>§3o Os documentos descritos em Caput serão objeto de análise pela Anvisa.</p>
Art. 7o	<p>Quando alterações pós-registro implicarem em alteração das informações constantes nos documentos descritos no artigo 5o, novos documentos deverão ser protocolados juntamente às referidas petições.</p>
Art. 8o	<p>Os documentos constantes no artigo 5o devem ser protocolados exclusivamente em modo eletrônico e em documento editável.</p>
Art. 9o	<p>O RTP deve ser composto com todas as informações requeridas para a aprovação do registro, conforme as orientações constantes no Anexo I.</p>
Seção I Do Parecer de Análise Técnica (PAT)	
Art. 10o	<p>O PAT deve ser composto com todas as informações requeridas para a aprovação do registro, conforme as orientações constantes no Anexo II.</p>
Art. 11o	<p>O PAT deverá ser submetido junto à solicitação de registro, sendo denominado nesta etapa de Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).</p> <p>§1o Após análise do processo de registro e do PATE pela Anvisa, o PAT será emitido.</p>

(continuação)

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.	
§2o	O PATE pode conter informações confidenciais, que deverão ser excluídas quando da confecção do PAT.
§3o	O PATE deverá ser aprovado pelos seguintes responsáveis: <ul style="list-style-type: none"> I) Responsável Técnico da empresa. II) Responsável Garantia da Qualidade. III) Responsável Controle de Qualidade. IV) Responsável Desenvolvimento Clínico. V) Responsável Desenvolvimento Analítico. VI) Responsável Assuntos Regulatórios.
Art. 12o	Um novo PATE deve ser apresentado sempre que alterações pós-registro forem peticionadas.
Art. 13o	O PAT deverá ser publicizado nos casos de aprovação, reprovação ou retirada do produto.
Art. 14o	Versões resumidas do PAT serão publicadas em caso de aprovação do medicamento, conforme Anexo III.
CAPÍTULO III DAS DISPOSICOES FINAIS E TRANSITÓRIAS	
Art. 15o	As bulas direcionadas aos pacientes e aos profissionais de saúde deverão seguir regulamentações constantes na resolução RDC n. 47/2009, e suas atualizações.
Art. 16o	Os detentores de registro deverão apresentar os documentos descritos no artigo 5o na primeira renovação, ou quando de alterações pós-registro, após a vigência desta resolução, o que ocorrer primeiro.
Art. 17o	Algumas informações constantes nos Anexos podem não ser aplicáveis a todos os medicamentos.
Art. 18o	A classificação quanto à confidencialidade das informações será realizada pela empresa detentora do registro. <p style="margin-left: 40px;">§1o Caso a classificação de alguma informação, ou conjunto de informações, não seja acatada pela Anvisa, caberá recuso à Controladoria-Geral da União e à Comissão Mista de Reavaliação de Informações.</p>
Art. 19o	Os relatórios públicos objeto desta resolução serão disponibilizados no portal da Anvisa após o fim do processo administrativo de tomada de decisão.
Art. 20o	Esta Resolução entrará em vigor 90 dias da data de sua publicação.
ANEXO I Relatório Técnico do Produto (RTP).	

(continuação)

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

MINUTA DE RDC	
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015	
Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.	
1.	NOME DO MEDICAMENTO
1.1.	Concentração
1.2.	Forma farmacêutica
2.	COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA
2.1.	Formulação qualitativa
2.2.	Formulação quantitativa
2.2.1.	Sais e hidratos
2.2.2.	Ésteres e pró-fármacos
2.2.3.	Pós orais para solução ou suspensão
2.2.4.	Parenterais, exceto pós para reconstituição
2.2.5.	Pós para reconstituição prévios a administração parenteral
2.2.6.	Concentrados
2.2.7.	Adesivos transdérmicos
2.2.8.	Produtos sólidos ou semissólidos multidoso
2.2.9.	Medicamentos biológicos
2.2.10.	Expressão de concentração.
2.2.11.	A origem biológica da substância ativa.
2.2.12.	Disposições especiais para imunoglobulinas normais.
2.2.13.	Disposições especiais para vacinas.
2.3.	Medicamentos à base de plantas
3.	FORMULÁRIO FARMACÊUTICO
4.	INFORMAÇÕES CLÍNICAS
4.1.	Indicações terapêuticas
4.2.	Posologia e modo de administração
4.2.1.	Posologia
4.2.2.	Populações especiais
4.2.3.	População pediátrica
4.2.4.	Modo de administração
4.3.	Contraindicações
4.4.	Advertências e precauções especiais de utilização
4.4.1.	População pediátrica

(continuação)

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.	
<ul style="list-style-type: none"> 4.5. Interação com outros medicamentos e outras formas de interação <ul style="list-style-type: none"> 4.5.1. Informação adicional sobre populações especiais 4.5.2. População pediátrica 4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento <ul style="list-style-type: none"> 4.6.1. Princípios gerais 4.6.2. Mulheres em idade fértil / Contracepção em homens e mulheres 4.6.3. Gravidez 4.6.4. Amamentação 4.6.5. Fertilidade 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas 4.8. Efeitos indesejáveis <ul style="list-style-type: none"> 4.8.1. Resumo do perfil de segurança 4.8.2. Lista tabelada de reações adversas 4.8.3. Descrição das reações adversas selecionadas 4.8.4. <População pediátrica> 4.8.5. <Outras populações especiais> 4.8.6. Orientações gerais sobre a estimativa da frequência de reações adversas 4.8.7. As reações adversas dos ensaios clínicos 4.8.8. As reações adversas dos estudos de segurança 4.8.9. As reações adversas por notificação espontânea 4.9. Superdosagem <ul style="list-style-type: none"> 4.9.1. Informação adicional sobre populações especiais 4.9.2. População pediátrica 	
<ul style="list-style-type: none"> 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Propriedades farmacodinâmicas <ul style="list-style-type: none"> 5.1.1. População pediátrica 5.2. Propriedades farmacocinéticas <ul style="list-style-type: none"> 5.2.1. População pediátrica 5.3. Dados de segurança pré-clínica <ul style="list-style-type: none"> 5.3.1. <Avaliação de Risco Ambiental (ARA)> 	
<ul style="list-style-type: none"> 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS 	

(continuação)

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.
<p>6.1. Lista dos excipientes</p> <p>6.2. Incompatibilidades físico-químicas com diluentes ou com administração conjunta como outros medicamentos</p> <p>6.3. Incompatibilidade de via de administração</p> <p>6.4. Prazo de validade</p> <p>6.5. Precauções especiais de conservação</p> <p>6.6. Natureza e conteúdo do recipiente</p> <p>6.7. Precauções especiais para a descarte de produto usado ou de resíduos derivados do uso ou e manuseio.</p> <p>7. DETENTOR DO REGISTRO</p> <p>8. NÚMERO DO REGISTRO</p> <p>9. DATA DO PRIMEIRO REGISTRO E RENOVAÇÃO</p> <p>10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO</p> <p>11. DOSIMETRIA (SE APLICÁVEL)</p> <p style="padding-left: 40px;">Instruções para preparação de radiofármacos (SE APLICÁVEL)</p>
<p>ANEXO II</p> <p>Parecer de Análise Técnica (PAT)</p>
<p>1. Informações gerais sobre o procedimento</p> <p>1.1. Apresentação do processo</p> <p>1.2. Fabricantes</p> <p>1.3. As medidas tomadas para a avaliação do produto</p> <p>2. Discussão Científica</p> <p>2.1. Introdução</p> <p>2.2. Aspectos da Qualidade</p> <p>2.2.1. Introdução</p> <p>2.2.2. Substância ativa e excipientes:</p> <p>2.2.3. Produto Acabado</p> <p>2.2.4. Discussão sobre aspectos biológicos, químicos e farmacêuticos.</p> <p>2.2.5. Conclusões sobre os aspectos biológicos, químicos e farmacêuticos.</p> <p>2.2.6. Recomendações para o desenvolvimento futuro de qualidade</p> <p>2.3. Aspectos não clínicos</p>

(continuação)

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

MINUTA DE RDC RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015 Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.	
2.3.1.	Farmacologia
2.3.2.	Farmacocinética
2.3.3.	Toxicologia
2.3.4.	Avaliação ecotoxicidade / risco ambiental.
2.3.5.	Discussão dos aspectos não-clínicos
2.3.6.	Conclusão sobre os aspectos não-clínicos
2.4.	Aspectos clínicos
2.4.1.	Introdução
2.4.2.	Farmacocinética
2.4.3.	Farmacodinâmica
2.4.4.	Interação medicamentosa
2.4.5.	Discussão sobre farmacologia clínica
2.4.6.	Conclusões sobre farmacologia clínica
2.5.	Eficácia clínica
2.5.1.	Principais estudos
2.5.2.	Discussão sobre eficácia clínica
2.5.3.	Conclusões sobre eficácia clínica
2.6.	Segurança clínica
2.6.1.	Discussão sobre a segurança clínica
2.6.2.	Conclusões sobre a segurança clínica
2.7.	Farmacovigilância
2.8.	Plano de Gestão de Risco
2.9.	Informações sobre o produto
2.9.1.	Consulta do usuário
3.	Equilíbrio benefício-risco
4.	Recomendações
5.	Responsáveis
ANEXO III Parecer de Análise Técnica (PAT) Resumido	
1.	O que é e para que é utilizado o PRODUTO X?

(continuação)

Quadro 16 – Proposta de regulamentação de relatórios e pareceres referentes à documentação integrante do processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

<p>MINUTA DE RDC</p> <p>RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No xx, DE x DE JUNHO DE 2015</p> <p>Dispõe sobre os instrumentos de transparência e acesso a dados nos processos de registro e dá outras providências.</p>
<p>2. Como o PRODUTO X é usado?</p> <p>3. Como PRODUTO X funciona?</p> <p>4. Que benefícios de PRODUTO X demonstrou em estudos?</p> <p>5. Quais são os riscos associados ao PRODUTO X?</p> <p>6. Por que o PRODUTO X foi aprovado?</p> <p>7. Que medidas estão sendo tomadas para garantir o uso seguro e eficaz do PRODUTO X?</p> <p>8. Outras informações sobre o PRODUTO X</p>

Fonte: produção do autor, baseada na ICH e EMA. ICH = *International Conference on Harmonization*; EMA = *European Medicines Agency*.

(conclusão)

6.3 TRANSPARÊNCIA NO MONITORAMENTO PÓS-MERCADO

Nesta seção serão abordados os mecanismos de Transparência Regulatória em algumas atividades prioritariamente desenvolvidas em etapas pós-registro, tais como inspeções e auditorias, além dos mecanismos de farmacovigilância.

6.3.1 Documentos Públicos nas Ações de Inspeção

Um dos principais mecanismos para assegurar a disponibilização de produtos farmacêuticos de qualidade adequada aos pacientes é a exigência de cumprimento de Boas Práticas (BP) (FDA, 2015d). Boas Práticas de Fabricação²⁷ (BPF) é a parte

²⁷ Fabricação: conjunto de operações que inclui a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, armazenamento, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.

da Garantia da Qualidade (GQ) que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010a). As normativas de BPF contêm requerimentos mínimos para métodos, instalações e controles utilizados na fabricação, processamento e embalagem dos medicamentos. Estes regramentos contribuem para a produção de medicamentos com identidade, pureza, potência e qualidade (FDA, 2015d). Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem (BPDA) envolvem o conjunto de operações visando assegurar a manutenção das propriedades dos medicamentos durante as etapas de armazenagem, tais como: estocagem, expedição de produtos acabados e os controles relacionados e distribuição; e, distribuição, que inclui a comercialização por atacado, com exclusão da venda direta ao público de produtos (ANVISA, 2013i).

O cumprimento de Boas Práticas é um requerimento essencial no ciclo de vida do medicamento, e está orientado primeiramente à diminuição dos riscos²⁸ inerentes à produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados (ANVISA, 2010a). Ordinariamente, a verificação da adesão e da adequação de uma unidade produtora aos princípios e diretrizes balizadores das Boas Práticas perpassam por uma inspeção e/ou auditoria, que quando positiva, materializa seus resultados em um certificado²⁹.

A Certificação em BPF pode ser requerida em diferentes fases da cadeia de controle do medicamento. Inspeções e auditorias em BPF são realizadas, notadamente, como ação mandatória e prévia ao processo de registro e mantida de forma periódica e cíclica, para verificação da manutenção das condições iniciais e adequação à atualizações posteriormente adotadas. As ações *in loco* podem estar previstas ou ainda ser determinadas por inconformidades (confirmadas ou suspeitas) identificadas pelos sistemas de farmacovigilância. É importante enfatizar que as inspeções e auditorias podem ser conduzidas de por via remota ou presencial (*in loco*),

²⁸ Os riscos são constituídos essencialmente por contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

²⁹ Certificado de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem (CBPDA): documento emitido pela Anvisa atestando que determinado estabelecimento cumpre com as Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem ou Boas Práticas de Armazenagem dispostas na legislação em vigor; Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF): documento emitido pela Anvisa atestando que determinado estabelecimento cumpre com as Boas Práticas de Fabricação dispostas na legislação em vigor.

a depender dos mecanismos utilizados para Autoridade Reguladora para fins de avaliação de risco.

Considerando o vasto quantitativo de companhias farmacêuticas e os crescentes custos envolvidos nas inspeções *in loco*, parcerias bilaterais e regionais têm sido estabelecidas para a viabilização de reconhecimento mútuo de ações.

Na Comunidade Econômica Europeia (CEE), cada Autoridade Reguladora Nacional (NCA) é responsável por autorizar e certificar a adequabilidade das unidades produtoras de medicamentos em seus respectivos territórios ou de fornecedores de medicamentos com unidades fabris em países externos à CEE. No caso de fabricantes de medicamentos aprovados de forma centralizada, cabe à EMA a verificação da BPF (EMA, 2016b).

Os relatórios decorrentes das inspeções executadas pelas Autoridades integrantes da CEE são geridos pela EMA e compartilhados em uma plataforma exclusiva (European Union Drug Regulatory Authorities on Good Manufacturing and Distribution Practices - EudraGMP). Desde 2007 a base de dados EudraGMP mantém informações referentes à autorização de produção, importação e distribuição, além de certificação em BPF e BPDA. Em 2009 a base de dados passou a incluir registros de fabricantes reprovados nos processos de certificação [ANEXO T – Exemplo de Relatório Público de Inspeção em BPF em indústria de API (reprovação)]. Em 2012 incluiu-se um novo módulo à base de dados para fins de compartilhamento de relatórios de inspeção realizadas pelas NCA em países fora da União Europeia. Em 2013 a base incluiu um módulo para cadastro de produtores, importadores e distribuidores de IFAs, além de informações referentes às BPAD. Desde 2011 a base de dados possui uma versão pública que permite o acesso pela população às informações referentes aos relatórios de inspeção e certificados, com exceção daquelas que contenham dados de natureza comercialmente confidencial ou pessoal (EMA, 2015d).

Todas as Autoridades Reguladoras em Saúde (ARS) da CEE têm acesso irrestrito à base de dados EudraGMP, que tem como objetivo o aprimoramento do compartilhamento de informações entre reguladores e para com a sociedade, incluindo o setor regulado, além de auxiliar a coordenação de inspeções em países fora da UE e eliminar a necessidade de submissão de documentação para cada solicitação de registro. Algumas autoridades regulatórias não integrantes da UE têm acesso ao sistema EudraGMP por meio de acordos bilaterais, como exemplo a

Agência Reguladora Japonesa (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA*), que desde 2013 tem parceria com a UE (EMA, 2015d).

A EMA relaciona todas as empresas certificadas e/ou aprovadas, e em caso de reprovação ou de identificação de deficiências, estas são relatadas em um breve relatório (EMA, 2014j). A FDA e a EMA têm desenvolvido iniciativas para publicizar informações dos Relatórios de Inspeção de forma regular; entretanto, entre as ARRR, nenhuma agência divulga informações relacionadas aos relatórios de inspeção. Na EMA, a relação de empresas certificadas e as não conformidades identificadas em inspeções são publicizadas. A FDA divulga a relação de empresas inspecionadas e a classificação das mesmas, com base nos critérios observados (EMA, 2014j). Adicionalmente, a FDA publica um relatório compilado de todas as não conformidades encontradas no ano fiscal, destacando a frequência de ocorrência (FDA, 2014d). Apesar da previsão normativa para requisição de acesso ao RI na FDA, o processo de solicitação é burocrático e demorado, havendo inclusive empresas especializadas em requisição de acesso a dados, mediante a cobrança de taxas pelo serviço (FOI, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulga uma versão pública de diversos Relatórios de Inspeções em seu website; entretanto há que se ponderar que todos os dados referentes a produtos auditados são mantidos sob sigilo (*World Health Organization Public Inspection Reports - WHOPIR*). O WHOPIR envolve diversas atividades do programa de pré-qualificação da OMS, incluindo relatórios de inspeções em indústrias de insumos ativos, medicamentos, centros de pesquisa clínica e laboratórios de controle de qualidade (WHO, 2016).

O programa WHOPIR, além de primar pela transparência dos processos, busca atender a uma resolução aprovada em 2004, na Assembleia Mundial da Saúde (*World Health Assembly - WHA 57.14*), onde o diretor-geral declarou que: "...to ensure that the prequalification review process and the results of inspection and assessment reports of the listed products, aside from proprietary and confidential information, are publicly available" (WHO, 2016).

Os Relatórios públicos da OMS refletem os relatórios completos e traçam um panorama das principais observações e achados da inspeção respectiva, excluindo as informações confidenciais. Os relatórios somente são publicizados após todas as não conformidades maiores ou críticas serem sanadas. Destaca-se que, apesar de haver inspeções periódicas, somente o último relatório é disponibilizado no site da

OMS, exceto para o caso de inspeções em centros de pesquisa, considerando que estas últimas são auditorias em ensaios clínicos específicos, ou seja, por produto (WHO, 2016).

O WHOPIR é um programa subsidiário, contudo, essencial para o um projeto maior, o programa de pré-qualificação. O programa de pré-qualificação é uma atividade que permite que a OMS reconheça as ações de Instituições reconhecidamente eficientes e autorize que países com limitado desenvolvimento regulatório utilizem estas informações, evitando-se assim um trabalho duplicado. Isso permite que medicamentos essenciais sejam disponibilizados mais rapidamente à população mundial, em especial, medicamentos para doenças negligenciadas, tais como: AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), tuberculose, malária, entre outras.

No Brasil, o fluxo de informações relacionadas às inspeções sanitárias é gerida pelo Cadastro Nacional de Inspetores Sanitários (Canais), sistema instituído em 2011 por meio da Resolução - RDC n. 47 (ANVISA, 2011d). O Canais é gerido por um Grupo de Trabalho tripartite, composto por representantes da Anvisa, do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conassem) (ANVISA, 2011a, 2013c). Em 2013 o sistema teve seu escopo de atuação expandido para produtos para saúde e insumos farmacêuticos via Resolução - RDC n. 34 (ANVISA, 2013h):

Art. 2o Fica definido o Cadastro Nacional de Inspetores Sanitários (CANAIS), com a finalidade de instituir e manter um banco de dados nacional de inspetores; dar celeridade ao fluxo de informações no SNVS, através do envio e análise de relatórios de inspeção, por via eletrônica; e divulgar informações e documentos de interesse dos inspetores, como procedimentos, informes técnicos e informes gerais.

O banco de dados da Anvisa possui informações sobre histórico de cumprimento de boas práticas, assim como de desvios e infrações sanitárias, que são utilizadas para fins avaliação de risco nos processo de certificação (ANVISA, 2013i):

Art.41 No caso de estabelecimentos localizados em território nacional ou em outros países fora do MERCOSUL, a Certificação de que trata este capítulo poderá ser concedida mediante parecer técnico sobre a necessidade ou não de nova inspeção, que levará em consideração os seguintes itens:
I- Histórico de cumprimento das Boas Práticas pelo estabelecimento a ser certificado, obtido pela Anvisa a partir de seu banco de dados de inspeção;
II- Histórico de desvios comprovados, queixas técnicas e eventos adversos (farmacovigilância e tecnovigilância) e/ou infrações sanitárias comprovadas pelas autoridades competentes, obtido pela Anvisa em seus bancos de dados;

Os Relatórios de Inspeção trazem informações técnicas detalhadas, a fim de basear a tomada de decisões sobre a certificação de Boas Práticas de Fabricação para empresas farmacêuticas. Em 2012, os Países Parte do Mercado Comum do Cone Sul (Mercosul)³⁰ aprovaram a Resolução Grupo Mercado Comum (GMC) n. 34 (GMC, 2012), a qual definiu os procedimentos comuns para as inspeções nos estabelecimentos farmacêuticos nos Estados Partes e conteúdo mínimo de relatórios de inspeção nos estabelecimentos farmacêuticos nos Estados Partes. Esta normativa do Mercosul foi incorporada ao arcabouço normativo brasileiro em 2013 por meio da RDC n. 31/2013 (ANVISA, 2013g). Sequencialmente à normatização dos referenciais mínimos, Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) foram emitidos buscando a uniformização e harmonização das práticas de inspeção no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) (ANVISA, 2016m).

Apesar da evolução no processo de padronização e uniformização (GOUVEIA et al., 2015), as normativas e POPs nacionais não tratam da classificação quanto à natureza de confidencialidade das informações presentes nos Relatórios de Inspeção, e, de igual maneira, não preveem mecanismos de publicização, compartilhamento de informações e/ou adaptação das informações aos diferentes públicos-alvo.

As informações referentes aos processos de certificação e inspeção em medicamentos e IFAs são geridas na Anvisa por meio de um serviço para a criação de formulários na internet destinado ao uso do SUS e de órgãos públicos parceiros, para atividades de interesse público, o chamado FormSUS³¹, que é oferecido pelo Departamento de Informática do SUS (DataSUS). O FormSUS foi desenvolvido buscando conferir agilidade, estruturação e qualidade ao processo de coleta e disseminação de dados pela Internet. Sua aplicação contribui com as diretrizes da Política Nacional de Informação e Informática (MS, 2016b) relativas à democratização das informações e à transparência na gestão pública. O FormSUS traz como benefícios a possibilidade de: estabelecer mecanismos de compartilhamento de dados de interesse para a saúde; ampliar a produção e a disseminação de informações de saúde; permitir acesso livre às bases de dados em saúde não-

³⁰ Brasil, Argentina, Paraguai, Uruguai e Venezuela.

³¹ O FormSUS utiliza linguagem livre HPP (*Hypertext Pre Processor*) e o sistema de gerenciamento de banco de dados (SGBD) MySQL que utiliza a linguagem SQL (*Structured Query Language*) como interface.

identificados; e permitir acesso responsável, respeitados os preceitos éticos, a dados individuais identificados, garantindo a privacidade e confiabilidade. Destaca-se que o FormSUS possibilita a criação de formulários associados a um banco de dados; apresenta resultados a partir dos formulários criados, através da busca de fichas preenchidas (inclusive com a possibilidade de filtros de seleção); e ainda permite a associação de formulários que contenham e-mail a serviços de mala direta (MS, 2016a).

Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes de ensaios clínicos³², bem como a precisão e confiabilidade dos dados a serem obtidos ou submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções³³ em Boas Práticas Clínicas (BPC)³⁴ nos centros condutores de ensaios clínicos, patrocinador³⁵, Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)³⁶, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental³⁷ para verificar o grau de adesão à legislação brasileira vigente e o cumprimento das BPC, além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e ao Estado (ANVISA, 2015n).

Os ensaios *in vitro* e *in vivo*³⁸ para fins de estabelecimento de provas de eficácia dos medicamentos, necessárias aos processos de registro, devem ser conduzidos em

³² Ensaio clínico é a pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia.

³³ Inspeção é o ato por parte de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como relativos ao ensaio clínico e que podem estar localizados onde o ensaio é conduzido, nas instalações do patrocinador, da Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) ou em outros locais que a autoridade regulatória considerar apropriados.

³⁴ Boas Práticas Clínicas (BPC) são os padrões para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados tem credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6).

³⁵ Patrocinador: pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico.

³⁶ Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) é toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador/patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador.

³⁷ Medicamento experimental é o produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro.

³⁸ Estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE) de medicamentos: comparação de parâmetros farmacocinéticos ou farmacodinâmicos entre medicamento teste e medicamento de referência ou comparador.

Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE) e de Equivalência Farmacêutica (Eqfar) devidamente certificados e habilitados, respectivamente. Conforme estabelecido pela RDC 56/2014, a concessão da certificação a centros de BD/BE dependerá da verificação do efetivo cumprimento dos requisitos preconizados pelas Boas Práticas para a realização de estudos de BD/BE de Medicamentos (BPBD/BE)³⁹, por meio de inspeção, documentada em relatório, no respectivo centro de pesquisa objeto da certificação, e de parecer técnico favorável emitido pela Anvisa (ANVISA, 2014i). A habilitação de Centros de Eqfar⁴⁰ pode ainda requer a realização de inspeções e/ou auditorias para verificação da infraestrutura e capacidade técnica e operacional (ANVISA, 2016k).

Os Relatórios de Inspeção em Centros de incluindo BD/BE, de pesquisa clínica e de Eqfar não utilizam o formSUS e não possuem estruturação formalmente padronizada, sendo os primeiros baseados em um roteiro pré-estabelecido (ANVISA, 2014c). Entretanto, a Anvisa publiciza a relação dos centros certificados/habilitados de BD/BE e Eqfar suspensos e cancelados em seu website, assim como o histórico destes estabelecimentos, contudo, este histórico traz somente a relação de ocorrências do Centro, sem detalhar o mérito dos acontecimentos (ANVISA, 2016c, 2016d).

No Brasil não há qualquer sistema de publicização dos dados dos Relatórios de Inspeção, o que impede o desenvolvimento das empresas e dos institutos de pesquisa, considerando que um problema verificado em uma determinada instituição pode estar se repetindo em outras, contudo, somente uma foi alertada quanto ao desvio. Além do já exposto, tal sistemática cerceia à comunidade científica e acadêmica o acesso a informações importantes para o desenvolvimento, estudo e aperfeiçoamento das boas práticas, assim como limita a participação social no processo.

³⁹ Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamentos são um conjunto de Práticas que devem ser adotadas pelos centros de pesquisa a fim de garantir a qualidade e a conformidade dos estudos de BD/BE.

⁴⁰ O Centro de Equivalência Farmacêutica é o laboratório habilitado pela Anvisa que realiza ao menos os ensaios físico-químicos mínimos e, quando aplicável, microbiológicos ou biológicos dos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, de pelo menos uma das formas farmacêuticas (sólidas, líquidas, semissólidas ou especiais), além de outros ensaios que pode vir a realizar, tais como a bioensação baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos, sem prejuízo das atribuições do patrocinador do estudo.

Considerando este insulamento do processo regulatório, torna-se complexo ter acesso sobre as principais e mais recorrentes falhas nos centros de pesquisa ou indústrias farmacêuticas. Além da assimetria de conhecimento em relação à sociedade, a carência de transparência também gera fragilidades para a própria indústria farmacêutica que muitas ocasiões não têm acesso ao histórico dos centros de pesquisa. A publicização dos RI permitiria que as indústrias farmacêuticas tivessem acesso ao “comportamento” dos centros de pesquisa clínica, incluindo os centros de BD/BE, e centros de Eqfar antes de contratá-los para a execução de determinadas atividades.

Nos moldes atuais, o processo deficiente de Transparência Regulatória não permite que o mercado desenvolva uma sistemática de autoregulação, já que não lhes são fornecidas as ferramentas necessárias à correta avaliação de risco sanitário (informações e dados). A informação é a principal ferramenta para a ação, e com informações precisas é possível se fazer uma avaliação de risco e gerir estratégias mais efetivas e eficazes de intervenção (PEREIRA, 1995).

A divulgação do volume e do foco de abordagem das inspeções realizadas pela Autoridade Regulatória, assim como os principais desvios, não-conformidades e infrações às Boas Práticas, permite que se trace o perfil de tendência destas transgressões e que se considere o impacto destas na qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. A avaliação de tendência possibilita que se identifique as principais lacunas e diferenças quanto aos mecanismos de incorporação, interpretação, aplicação e evolução da base jurídica/regulamentar concernente às Boas Práticas.

A adoção de abordagens contemporâneas em Transparência Regulatória permite aprimorar os mecanismos da Autoridade Reguladora em diagnosticar e desenvolver critérios de coleta, tratamento, análise de dados e informações que subsidie o processo de tomada de decisão.

Na Anvisa, assim como nas demais ARRR, não há divulgação de dados das inspeções. Verifica-se que a União Europeia apresenta uma distinta evolução nos processos de publicização se comparada a outras Autoridades Regulatórias, seguida de perto pela FDA. As diferentes abordagens adotadas por Autoridades selecionadas nos podem ser resumidas no Quadro 17.

A divulgação dos Relatórios de Inspeção permite que a sociedade identifique e avalie a qualidade e comprometimento das instituições reguladas com as Boas Práticas. Neste contexto, a identificação e publicização de não conformidades leva as

empresas a adotarem melhores práticas de forma proativa e voluntária, independentemente de requerimentos ou exigências das autoridades regulatórias. A divulgação de não conformidades, mesmo que posteriormente sanadas, pode afetar a imagem das empresas frente à comunidade, considerando que demonstra que a adesão a práticas avançadas de garantia da qualidade tem ocorrido por coerção e não por voluntarismo.

Quadro 17 – Panorama de publicização de informações relacionadas a processos de inspeção e certificação em Boas Práticas de Fabricação (BPF) de indústrias farmacêuticas por Autoridades selecionadas - 2017

Tipo de dado	EMA	U.S. FDA	WHO	ARRR ^a
Relatório de Inspeção (RI)	Confidencial ^b	Confidencial ^{b,c}	Confidencial ^b	Confidencial ^b
RI público	Existente	∅ ^c	Existente ^d	∅
Relatório periódico de não conformidades em inspeções	Público	Público	∅	∅
Relação de empresas aprovadas	Público	Público	Público	∅
Relação de empresas reprovadas	Público	∅	∅	∅
Relação de empresas suspensas	Público	Público	Público	∅

Nota: ARRR = Autoridades Reguladoras de Referência Regionais; U.S. FDA = *United States Food and Drug Administration*; EMA = *European Medicines Agency*; WHO = *World Health Organization*; ∅ = Documentação ou dado inexistente ou inacessível ao público; a = Cofepris/México, Anmat/Argentina, Invima/Colômbia, Anvisa/Brasil e Cecmed/Cuba; b = Há compartilhamento dos RI entre Autoridades Regulatórias; c = O acesso à parte pública do RI pode ser solicitado individualmente por requerimento próprio; d = Somente de inspeções de empresas aprovadas.

A publicização dos Relatórios de Inspeção permite ainda de outras Autoridades Reguladoras utilizem as informações para fins de categorização de risco das empresas e seus produtos. Além da publicização proativa de informações não confidenciais/sigilosas, o compartilhamento de Relatórios completos entre as Agências permite a redução de custos nos processos de regulação, contenção de trabalho duplicado e ampliação da eficiência e eficácia nos processos de controle *in loco*.

Os processos de compartilhamento de RI entre autoridades geralmente se originam de programas de Cooperação entre os entes envolvidos. Os programas de

cooperação são decorrentes de acordos de colaboração que prevejam condições de classificação e manipulação das informações confidenciais/sigilosas de forma análoga entre os signatários.

6.3.1.1. Programas de Cooperação em Inspeções de Boas Práticas

Programas de cooperação objetivam promover a confiança entre reguladores através do aperfeiçoamento dos mecanismos de comunicação e compartilhamento de informações sobre o planejamento, condução e encaminhamentos de inspeções. O processo de colaboração internacional permite uma melhor distribuição da capacidade de controle, permitindo que mais fábricas sejam monitorados, simplificando os processos de regulação e reduzindo atividades duplicadas e, muitas vezes, desnecessárias (EMA, 2012f).

Exemplo de iniciativa de sucesso em cooperação em BPF, a Convenção e Sistemática de Cooperação em Inspeções Farmacêuticas (PIC/S⁴¹) estabeleceu instrumentos internacionais, entre países e entre autoridades regulatórias farmacêuticas, que resultam em uma efetiva e construtiva cooperação em BPF. O PIC/S é um fórum que busca a harmonização de procedimentos de inspeção farmacêutica por meio de oportunidades de treinamento e capacitação para promover o desenvolvimento de padrões comuns na área das Boas Práticas de Fabricação. Este fórum também facilita a construção de uma rede de trabalho e de confiança mútua entre os inspetores; a troca de informações e experiência em BPF; e uma atuação na melhoria dos sistemas de qualidade para as autoridades regulatórias responsáveis pela inspeção em BPF por meio do treinamento de seus inspetores (PIC/S, 2014).

Atualmente a PIC/S envolve 49 autoridades, sendo somente uma estabelecida na América do Sul (Anmat) (PIC/S, 2014). A Anvisa está em processo de adesão ao PIC/S, havendo já fornecido ao comitê gestor com o questionário de avaliação do sistema nacional de inspeção. Após o reconhecimento da equivalência do controle

⁴¹ PIC/S é a abreviação e logotipo utilizados para descrever a operação conjunta e paralela da Convenção de Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Convention - PIC*) e o Esquema de Cooperação em Inspeções Farmacêuticas (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC Scheme*).

brasileiro ao padrão europeu aplicado na área de IFAs, a Agência deverá receber a auditoria da equipe de inspetores do PIC/s para validar os procedimentos e documentação de inspeção, conforme relatado no questionário de adesão (ANVISA, 2016e).

Projetos bilaterais e multilaterais de cooperação em inspeções de BPF entre EMA e outras ARS têm sido bem sucedidos. Em 2007 o primeiro projeto foi desenvolvido com o objetivo de racionalizar os procedimentos para certificação em BPF (EMA, 2007c). Em 2008 um projeto piloto de cooperação em inspeções de BPF de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) foi iniciado, contando com a FDA, a Agência Reguladora de Bens Terapêuticos da Austrália (*Therapeutic Goods Administration - TGA*) e a EMA como signatários (FDA, E. T., 2009 ; EMA, 2015o). Após dois anos de colaboração, os resultados levaram ao aprimoramento da alocação de recursos para fins de inspeção, à redução de inspeções duplicadas e ao incremento dos mecanismos de transparência entre os entes envolvidos, favorecendo o estreitamento de entendimentos técnicos (EMA; FDA;TGA, 2010). Em 2010 um projeto bilateral de inspeções conjuntas de BPF de produtos acabados entre FDA e EMA foi iniciado (EMA;FDA, 2010a, 2010b), resultando no estreitamento das relações de confiança e isenções de inspeções *in loco* para os casos de renovação de certificação, inspeções de rotina ou as decorrentes de alterações pós-certificação (EMA;FDA, 2011a).

Com relação aos IFA, a União Europeia tem estabelecido acordos bilaterais para reconhecimento de países cujas autoridades regulatórias possuem estrutura e capacidade equivalentes àqueles estabelecidos naquela comunidade (EMA, 2012f). Em 2012, a Suíça foi o primeiro país a ser enquadrado neste rol (EU, 2012), sendo o Brasil o último, em julho de 2015 (EU, 2015). O sistema de qualificação conta atualmente com seis países no rol de países com sistemas de controle de BPF similares aos adotados na UE (EUA, Austrália, Suíça, Israel, Japão e Brasil) (EU, 2015).

Acordos de Reconhecimento Mútuo (*Mutual Recognition Agreements – MRA*) têm sido estabelecidos entre os membros da UE e outros países para fins reconhecimento de procedimentos de certificação em BPF (EMA, 2003b). Os MRA resultam em redução de barreiras à circulação de produtos farmacêuticos, facilitando o acesso e permitindo a troca de informações de natureza técnica, o que culminam no fortalecimento dos procedimentos internacionais de harmonização regulatória. Atualmente 5 países integram o grupo de membros com equivalência de requisitos e

com aceitação mútua relatórios, certificados e autorizações (Austrália - 1999, Canadá - 2003, Israel - 2013, Japão - 2004, Nova Zelândia - 1999 e Suíça - 2002) (EMA, 2015n).

De forma similar aos MRA, instrumentos como o Memorando de Entendimento (*Memorandum of Understanding* - MOU)⁴² são utilizados para firmar acordos bilaterais ou multilaterais para reconhecimento de inspeções pela FDA. Contudo, ambos os instrumentos (MRA e MOU) têm escopo limitado e sujeito a diversas restrições (EMA, 2012f; FDA, 2015e). Em 2012 a Anvisa firmou com a FDA um MOU pelo meio de uma Declaração de Cooperação (*Statement Of Cooperation* - SOC). Esta SOC pretende fortalecer mecanismos existentes e desenvolver novas oportunidades de comprometimento cooperativo em questões científicas e regulatórias, e proteção da saúde pública que estão relacionadas aos produtos que os signatários regulam (FDA; ANVISA, 2012). Ainda em 2012, a Anvisa também estabeleceu um programa de cooperação e reconhecimento mútuo de auditorias nas áreas regulatórias e científicas no campo de produtos para saúde (*Medical Device Single Audit Program* - MDSAP) com a FDA, a TGA, e a *Canadian Health Products and Food Branch* (Health Canada) (FDA *et al.*, 2012; MDSAP, 2014).

O cumprimento de práticas e procedimentos padronizados pelos membros constitui-se de requisito basilar para o processo de reconhecimento mútuo de certificações em Boas Práticas. Neste sentido que os Presidentes das Autoridades Reguladoras em Saúde (*Heads of Medicines Agencies* – HME) da União Europeia decidiram criar o Programa de Auditoria Conjunta (*Joint Audit Programme* – JAP) (EMA; HMA, 2006). O JAP consiste em projeto de auditoria dos reguladores, avaliando a estrutura e adesão aos requerimentos, guias e normativas do bloco (EMA; EC, 2014). Cada autoridade reguladora recebe uma auditoria a cada quinquênio, perfazendo em média 42 auditorias (EMA; HMA, 2006). O sistema de avaliação utiliza o guia desenvolvido pela Autoridade Canadense (Health Canada). A EMA coordena o processo de controle, e os resultados e relatórios das auditorias são compartilhados

⁴² Um memorando de entendimento (*Memorandum Of Understanding* - MOU) é um acordo formal entre a *Food and Drug Administration* (FDA) e agências governamentais federais, estaduais e locais, ou com instituições acadêmicas, ou com outras entidades. O MOU constitui um entendimento entre as partes, mas é um acordo não vinculativo. É política da FDA entrar em MOUs com outras entidades sempre que há uma necessidade de definir linhas de autoridade ou responsabilidade, ou de clarificar os procedimentos de cooperação. A intenção do MOU é melhorar a proteção dos consumidores através do uso mais eficaz dos recursos coletivos e para eliminar a duplicação de atividades.

entre os membros da EEA, com o PIC/S, assim como para os HMA e MRA (EMA, 2015m).

Em um projeto piloto de cooperação em inspeções de Boas Práticas Clínicas, a EMA e a FDA estabeleceram uma cooperação em inspeções com o objetivo de compartilhar informações e realizar de inspeções conjuntas (EMA;FDA, 2009a) (EMA;FDA, 2009b). Nos 18 meses do projeto (set./2009 – mar./2011), cerca de 13 inspeções conjuntas foram realizadas, havendo o compartilhando de mais de 250 documentos relacionados a 54 diferentes medicamentos (EMA;FDA, 2011b). Abrigados por um acordo de confidencialidade entre os organismos reguladores (EMA; EC;FDA, 2004), o processo de cooperação permitiu desenvolvimento e refinamento nos mecanismos de compartilhamento de informações entre as instituições envolvidas (EMA, 2011h).

Diante do êxito no programa de inspeções conjuntas em BPC, a FDA juntamente com algumas autoridades regulatórias dos Estados membro da União Europeia⁴³ (EMA, 2014i) e a EMA lançaram um programa de compartilhamento de informações e relatórios de auditorias em bioequivalência, especialmente quando do uso deste para fins de registro de medicamentos genéricos (EMA, 2014c) . O programa piloto cobriu um período de 18 meses, de janeiro/2014 a junho/2015, objetivando aprimorar os mecanismos de cooperação e compartilhamento de informações (EMA;FDA, 2013).

O processo de compartilhamento de informações na UE, ou entre esta e Autoridades Reguladoras em Saúde externas, se dá através de uma plataforma exclusiva para transferência de dados, a Eudralink. A plataforma permite o tráfego de grandes quantidades de informações de forma segura e preservando a confidencialidade dos arquivos (EMA, 2003a). A Eudralink requer uso de senha e faz uso de criptografia SSL⁴⁴ para *upload* e *download*, e *blowfish*⁴⁵ de 128 bits para

⁴³ França, Alemanha, Itália, Nova Zelândia, Espanha e Reino Unido.

⁴⁴ O *Transport Layer Security* – TLS (Segurança da Camada de Transporte) e o seu predecessor, *Secure Sockets Layer* – SSL (Protocolo de Camada de Sockets Segura), são protocolos criptográficos que conferem segurança de comunicação na Internet para serviços como e-mail (SMTP), navegação por páginas (HTTP) e outros tipos de transferência de dados. Há algumas pequenas diferenças entre o SSL 3.0 e o TLS 1.0, mas o protocolo permanece substancialmente o mesmo. O termo “SSL” usado aqui se aplica a ambos os protocolos.

⁴⁵ Na criptografia, *Blowfish* é uma cifra simétrica de blocos que pode ser usado em substituição ao DES ou IDEA. Ele toma uma chave de tamanho variável, de 32 a 448 bits, tornando-o ideal para aplicações tanto domésticas, quanto comerciais. O *Blowfish* foi desenvolvido em 1993 por Bruce Schneier como uma alternativa grátis mais rápida para os algoritmos criptográficos existentes. Desde então ele vem

armazenamento de mensagens, sendo esta última não patenteada e de acesso livre (EMA, 2003a).

No âmbito do Mercosul, a Anvisa participa especialmente no Subgrupo de Trabalho (SGT) n. 11 – “saúde”, que tem como tarefa geral harmonizar legislações e diretrizes, promover a cooperação técnica e coordenar ações referentes à atenção à saúde, bens, serviços, matérias primas e produtos para a saúde⁴⁶, exercício profissional, vigilância epidemiológica e controle sanitário. As Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de IFAs e as BPFs da área farmacêutica são tratadas em um Grupo de Trabalho (GT) temporário da Comissão de Produtos para a Saúde (Coprosal). No âmbito do Mercosul há reconhecimento mútuo dos processos de certificação e inspeção. Pode ser enfatizada, ainda, a destacada menção à necessidade de manutenção do caráter confidencial das informações e instrumentos para fins de compartilhamento de informações (ANVISA, 2013g).

Os procedimentos aqui previstos são de aplicação para a inspeção de estabelecimentos fabricantes de produtos farmacêuticos intercambiados entre as autoridades competentes dos Estados Partes, em particular para: a) a outorga do Certificado de Boas Práticas de Fabricação; b) a verificação de cumprimento de plano de ação aprovado após a realização de inspeção, com o objetivo de corrigir não conformidades.

...

7.4. O intercâmbio de documentos previsto na presente Resolução deverá ser realizado exclusivamente por canais oficiais, acordados entre autoridades competentes, e deverá respeitar a confidencialidade das informações técnicas intercambiadas entre o Estado Parte Sede (EPS) e o Estado Parte Receptor (EPR). Somente serão considerados válidos para análise aqueles documentos enviados e recebidos pelas autoridades sanitárias envolvidas no processo de intercâmbio de informações.

A Anvisa possui parcerias com outros países latino-americanos para fins de fortalecimento das capacidades em Boas Práticas de Fabricação, tais como: Equador⁴⁷, República Dominicana⁴⁸ e Venezuela⁴⁹ (ANVISA, 2016a).

O compartilhamento de informações e dados regulatórios decorrentes de inspeções entre Autoridades favorece o fortalecimento mútuo dos entes, e do próprio

sendo analisado de forma considerável e está conquistando a aceitação do mercado como um algoritmo forte. O *Blowfish* não é patenteado, tem sua licença grátis e está a disposição para todos.

⁴⁶ No Mercosul, os “produtos para a saúde” são todos aqueles produtos regulados pela Anvisa, à exceção de alimentos. O que a Anvisa denomina “produtos para a saúde” é referido no Mercosul como “produtos médicos”.

⁴⁷ Ministério da Saúde Pública do Equador (MSP) / Divisão de Controle e Melhoramento em Vigilância Sanitária (DCMVS).

⁴⁸ Secretaria de Estado de Saúde Pública e Assistência Social da República Dominicana.

⁴⁹ Ministério do Poder Popular para a Saúde / Direção Geral do Serviço Autônomo de Controladoria Sanitária e Direção Geral de Cooperação Técnica e Relações Internacionais (SACS).

sistema de forma generalizada, vez que permite a tomada de decisão quanto à autorização de produção de medicamentos ser tomada embasada em robustos elementos. Uma ênfase especial é manifestada em países com limitada capacidade regulatória, seja técnica ou financeira, para avaliação das unidades produtoras (TOMIC; FILIPOVIC SUCIC; ILIC MARTINAC, 2010). Nestas últimas, projetos de cooperação fortalecem os controles efetivados, contribuindo para o provimento de produtos com maiores garantias de segurança e eficácia. De maneira análoga, a estruturação e padronização documental, somada a mecanismos de compartilhamento de informações seguros e confiáveis são essenciais para a consecução de projetos de cooperação entre Autoridades Regulatórias em Saúde.

6.3.2 Farmacovigilância

Para a OMS, a Farmacovigilância é a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos (WHO, 2009b). Em última análise, a farmacovigilância tem como objetivo o uso seguro e racional dos medicamentos, resultando assim no aprimoramento da saúde pública e da atenção aos pacientes.

Via de regra, estudos clínicos buscam avaliar os perfis de segurança dos medicamentos, entretanto, estes ainda são limitados, considerando que abarcam um número restrito de sujeitos de pesquisa, pacientes ou não, e são conduzidos sob condições controladas, que muitas vezes não correspondem às aquelas encontradas no mundo real. Neste cenário, aos reguladores recai a responsabilidade da avaliação do risco-benefício para fins de aprovação de novos produtos tão rapidamente quanto possível, sem deixar de considerar as garantias mínimas de segurança.

Após aprovação pelos órgãos reguladores, os novos medicamentos passam a ser comercializados e utilizados em larga escala, abrangendo pacientes com diversos perfis fisiológicos e genéticos, em uso de medicações concomitantes e em uso por longo prazo, fatores estes não avaliados em estudos controlados. Neste ambiente, a vigilância pós-mercado permite a observação, registro e caracterização da ocorrência de efeitos adversos raros ou de ocorrência não prevista, decorrentes de processos

farmacocinéticos ou farmacodinâmicos desconhecidos, ou mesmo por idiosincrasias (PAHO, 2011).

A farmacovigilância mantém foco de atuação na investigação de reações adversas graves, ou seja, reações que representem risco de morte ou que resultem em morte, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade permanente ou significativa, anormalidade congênita e efeito clinicamente significativo. É importante destacar que a farmacovigilância trata não somente das reações adversas, mas também da ocorrência de perda da eficácia; desvios de qualidade; uso abusivo, indevido ou para indicações não aprovadas; erros de administração; intoxicação aguda ou crônica; e interações com substâncias químicas, outros medicamentos, alimentos ou bebidas (ANVISA, 2015e).

Assim sendo, sistemas de farmacovigilância bem organizados que monitorem a segurança do uso de medicamentos, visando prevenir, reduzir ou evitar danos aos indivíduos e à saúde pública, devem fazer parte do sistema público de saúde (PAHO, 2011). A identificação precoce do risco permite a intervenção oportuna, prevenindo danos maiores (ANVISA, 2015k). Neste sentido, ações de gerenciamento de risco devem ser adotadas, devendo compreender uma série de atividades e intervenções em farmacovigilância designadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados ao uso de medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade de tais intervenções (ANVISA, 2008b).

No Brasil, sistemas de vigilância estão previstos desde 1975, conforme a Lei n. 6.259 (BRASIL, 1975), que, somados aos dispositivos determinados pela Lei n. 6.360/76, reafirmou a necessidade de controle pós venda: “Art. 79. Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente” (BRASIL, 1976).

Os requerimentos supracitados foram regulamentados pelo Decreto n. 79.094 em 1977 (BRASIL, 1977), sendo posteriormente complementado pelo Decreto n. 3.961, de 10 de outubro de 2001 (BRASIL, 2001). Estes decretos foram revogados pelo Decreto n. 8.077 de 14 de agosto de 2013 (BRASIL, 2013), respectivamente:

Art. 139. Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão notificados ao órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde, que os retransmitirá à câmara técnica competente do Conselho Nacional de Saúde, para avaliação como caso de agravos inusitados à saúde, em conformidade com a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. (Decreto n. 79.094/77 – Revogado)

Art. 148. ...

§ 4. As ações de vigilância sanitária incluem, também, a vigilância toxicológica e a farmacovigilância como forma de investigar os efeitos que comprometem a segurança, a eficácia ou a relação risco-benefício de um produto, e, ainda, a fiscalização dos estudos realizados com medicamentos novos, principalmente na fase de estudos clínicos em seres humanos." (NR) (Decreto n. 3.961/01 - Revogado).

Art. 16. As ações de vigilância sanitária incluem a detecção, o monitoramento e a avaliação de problemas relacionados a produtos e outras tecnologias e a fiscalização dos estudos realizados com medicamentos novos, principalmente na fase de estudos clínicos em seres humanos.

Parágrafo único. Os eventos adversos e queixas técnicas relacionados a produtos submetidos à vigilância sanitária deverão ser notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação, medidas de comunicação à população e demais ações de prevenção, redução ou eliminação do risco, conforme requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa. (Decreto n. 8.077/13)

Em 1978 O Ministério da Saúde determinou que a Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde (CNS) adotasse as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica (MS, 1978). Em 1988 a Constituição Federal, em seu inciso II do art. 200, definiu que compete ao Sistema Único de Saúde (SUS) "Executar as ações de vigilância sanitária e epidemiológica⁵⁰, bem como as de saúde do trabalhador" (BRASIL, 1988). Em 1989 o CNS recomendou ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária a instituição e manutenção de eficiente Sistema de Farmacovigilância que pautasse o levantamento ágil da incidência de efeitos colaterais resultantes do uso de medicamentos no País (Resolução CNS 03/1989). Em 19 de setembro de 1990, a Lei no 8.080, ao estabelecer as diretrizes do SUS, reafirmou a competência do SUS na execução das ações de Vigilância Sanitária (BRASIL, 1990). Em 1998, ao aprovar a Política Nacional de Medicamentos, o Ministério da saúde destacou a importância do sistema de farmacovigilância dentre as medidas para promoção do uso racional de medicamentos (MS, 1998a). Naquele mesmo ano (1998), a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) determinou que, em caso de reclamações ou observações de reações adversas, os distribuidores devem separar os lotes e comunicar imediatamente o detentor do registro e a autoridade sanitária; e devem ainda possuir planos de emergência para casos, urgentes ou não, de recolhimento (MS, 1998b). Em 1999 a Lei n. 9.782, de 26

⁵⁰ Farmacoepidemiologia é a aplicação dos métodos clássicos e clínicos da epidemiologia, bem como as tecnologias da moderna comunicação da farmacologia clínica e farmacoterapia. Ela representa a última fase de avaliação do desenvolvimento de um medicamento e é absolutamente essencial para completar o conhecimento de um novo produto para garantir a efetividade, segurança, racionalidade e o uso custo-efetivo.

de janeiro de 1999, definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, dispondo, dentre suas competências, da função de: "estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica" (BRASIL, 1999b).

Os eventos adversos e queixas técnicas relacionados a produtos submetidos à vigilância sanitária deverão ser notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação, medidas de comunicação à população e demais ações de prevenção, redução ou eliminação do risco, conforme requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa. Em 1999, a Resolução - RDC n. 328, de 22 junho, que dispõe de boas práticas de dispensação, estabeleceu, que o farmacêutico deve "participar de estudos de farmacovigilância com base em análises de reações adversas e interações medicamentosas, informando à autoridade sanitária local", e que as "farmácias e drogarias devem imediatamente informar a autoridade sanitária a ocorrência de suspeita de fraude ou falsificação de produtos (ANVISA, 1999).

Contudo, somente em maio de 2001, por meio da Portaria n. 696, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa (MS, 2001). O CNMM consistiu de uma rede informatizada, integrada e interligada das instâncias de farmacovigilância local, dos profissionais de saúde, dos órgãos não governamentais e dos centros de pesquisa. Naquele mesmo ano o Brasil foi admitido oficialmente como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, que é gerido pelo centro internacional de farmacovigilância chamado *Uppsala Monitoring Center* (UMC), estabelecido em Uppsala, na Suécia (UMC, 2015). Em 2003, a Anvisa lançou as Consultas Pública n. 10 (ANVISA, 2003a) e n. 78 (ANVISA, 2003b) para estabelecimento de atribuições, fluxos e normas do CNMM, contudo, as mesmas não se tornaram normativa (ANVISA, 2015I).

Em 2005, via Resolução - RDC n. 55, a Anvisa dispôs sobre os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação do recolhimento de medicamentos, em hipóteses de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como para o recolhimento de medicamentos por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia (ANVISA, 2005a). Em 2007, via Resolução - RDC n. 87 (ANVISA, 2007c),

a Anvisa estabeleceu as normas da farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos e representantes legais de empresas farmacêuticas, entretanto, esta resolução foi revogada 10 dias depois pela Resolução - RDC n. 92 (ANVISA, 2007d). Ainda em 2007, a Resolução - RDC n. 67 reafirmou a atribuição do farmacêutico nas farmácias de manipulação de participar de estudos de farmacovigilância e informar às autoridades sanitárias a ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas não previstas (ANVISA, 1999) (ANVISA, 2007b). Em 2009, a Resolução - RDC n. 44 reiterou a importância do papel do farmacêutico em farmácias e drogarias no fortalecimento da farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias (ANVISA, 2009f).

Por meio da Portaria n. 1.660, de 22 de Julho de 2009, foi instituído o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós), também denominado Notivisa (MS, 2009), sob a coordenação do Sistema Nacional de vigilância Sanitária (SNVS), para o monitoramento, análise e investigação dos Efeitos Adversos (EA) e Queixa Técnicas (QT) relacionadas aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização / pós-uso. A comunicação de EA ou QT de medicamentos, ou de seu uso, podem ser feitas por pacientes, Vigilância Sanitária dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, Anvisa, laboratórios, indústria farmacêutica, instituições de saúde, estabelecimentos farmacêuticos ou profissionais de saúde (ANVISA, 2008c).

As notificações ou *Individual Case Safety Reports* (ICSR) de AE e QT são avaliadas, e caso a demanda resulte numa investigação, um relatório deve ser emitido. A depender das conclusões do relatório, medidas sanitárias poderão ser tomadas, dentre as quais: solicitar alteração na bula (ANVISA, 2009h), divulgar alertas e informes; determinar a instauração de procedimentos administrativos de análise fiscal ou inspeções investigativas; restringir ou suspender a comercialização/registo do medicamento ou determinar o recolhimento (MS, 1998b; ANVISA, 2008d).

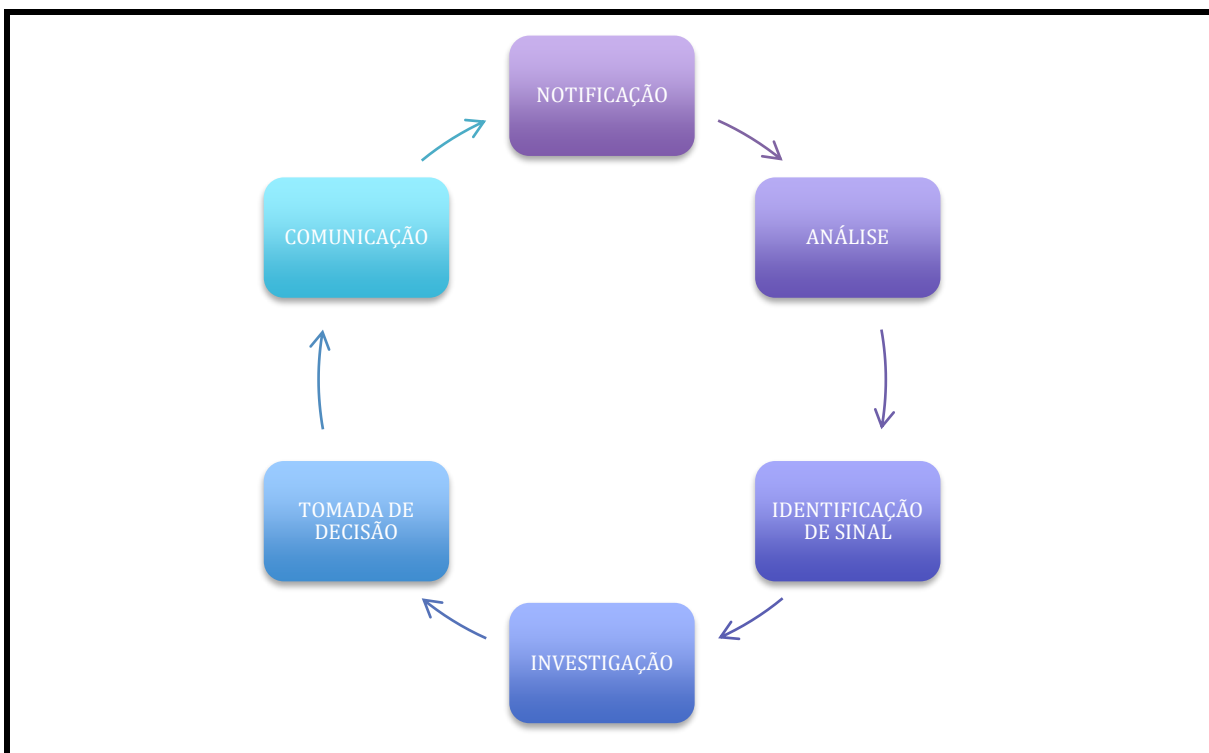
O processo de notificação assegura a confidencialidade dos notificantes, qual seja, a manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais de saúde e instituições, incluindo identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais (ANVISA, 2015q).

Em 2009, a Resolução - RDC n. 04 definiu requisitos de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos (DRM) de uso humano (ANVISA, 2009e),

sendo complementada pelos Guias de farmacovigilância aprovados via Instrução Normativa (IN) n. 14, de 27 de outubro de 2009 (ANVISA, 2009d). Segundo estes instrumentos normativos, os detentores de registro devem constituir sistema próprio de farmacovigilância e equipe capaz de codificar, avaliar a gravidade, a causalidade e a previsibilidade das suspeitas das reações adversas recebidas.

O cumprimento das boas práticas em farmacovigilância pelos DRM brasileiros é controlado por inspeções programadas ou esporádicas, conduzidas pelo SNVS; e regulares (anuais), pela própria empresa, as denominadas autoinspeções. As inspeções em farmacovigilância são baseadas em análise documental, entrevistas, visita presencial institucional, revisão de base de dados e na avaliação do cumprimento das exigências legais (ANVISA, 2009a). A Figura 8 mostra como é feita a gestão de risco em farmacovigilância pela Anvisa (ANVISA, 2014a):

Figura 8 - Etapas da gestão de risco em farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2014



(ANVISA, 2014a)

Em 2013, visando a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde, foram instituídos os Núcleos de Segurança do Paciente (NSP) nos serviços de saúde, sejam eles públicos, privados, filantrópicos, civis ou militares, incluindo aqueles que exercem ações de ensino e pesquisa (RDC

36/2013) (ANVISA, 2013e). Os NSP são responsáveis por elaborar os Planos de Segurança dos Pacientes em Serviços de Saúde (PSP) para estabelecer estratégias e ações de gestão de risco associadas ao bem estar do paciente (MS, 2013).

O NSP é a instância do serviço de saúde criada para promover e apoiar a implementação de ações voltadas à segurança do paciente, sendo responsável pelo monitoramento dos incidentes e eventos adversos. A notificação dos eventos adversos deve ser feita mensalmente até o 15º (décimo quinto) dia útil do mês subsequente ao mês de vigiância. Cabe à Anvisa, em articulação com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária: monitorar os dados sobre eventos adversos notificados pelos serviços de saúde; divulgar relatório anual sobre eventos adversos, com a análise das notificações realizadas pelos serviços de saúde; e, acompanhar, junto às vigilâncias sanitárias distrital, estadual e municipal, as investigações sobre os eventos adversos que evoluíram para óbito (ANVISA, 2013e).

Na Comunidade Europeia, as atividades de farmacovigilância são geridas por meio do sistema Eudravigilance, que é uma rede de processamento de dados e sistema de gerenciamento de registros e avaliações de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), e entrou em operação em 2001 (EC, 2015). Possui dois módulos, o Módulo de Ensaio Clínico (*EudraVigilance Clinical Trial Module - EVCTM*) para RAM na fase pré-comercialização e o Módulo Pós-registro (*EudraVigilance Post-Authorisation Module - EVPM*) para RAM pós-comercialização. O EVCTM registra as Suspeitas de Reações Adversas Serias Inesperadas (SUSAR) e o EVPM os Relatos Individuais de Episódios relacionados à Segurança (*Individual Case Safety Reports - ICSR*), conforme demanda das normativas da Comunidade Europeia (2001/20/EC (EP, 2001a), 726/2004 (EP;EU, 2004) e 2001/83/EC (EP;EU, 2001a)).

O Eudravigilance é abastecido com notificações de RAM provenientes das Autoridades Reguladoras em Saúde membros da Comunidade Econômica Europeia (*National Competent Authorities - NCAs*), da EMA, dos Detentores de Registro de Medicamentos (DRM) e dos Patrocinadores de Estudos Clínicos (EC, 2015). As ICSRs são analisadas pelo sistema de detecção de sinal e de avaliação médica (*EudraVigilance Data Warehouse and Analysis System - EVDAS*) (EC, 2013). Anualmente o sistema recebe cerca de 1 milhão de ICRS, sendo cerca de 25% provenientes de membros da CEE, destacando-se que a maioria provêm de profissionais de saúde (EC, 2016c, 2016a).

Na União Europeia, a incidência de cerca de 197.000 mortes ao ano relacionadas a reações nocivas e inesperadas a medicamentos demonstrou a necessidade de fortalecimento dos mecanismos de gerenciamento de risco de produtos farmacêuticos de uso humano (EMA, 2005a). Apesar de ter sido implantado em 2001, o acesso ao banco de dados do Eudravigilance às NCAs somente foi concedido em 2007 (EMA, 2011d), entretanto, em 2010 o arcabouço normativo referente ao sistema de farmacovigilância foi reformulado, havendo evolução na publicização das informações constantes no Eudravigilance a todos os atores envolvidos (EP, 2010b, 2010a). Em 2010 foi aprovada a Política de Acesso ao Eudravigilance, estabelecendo os mecanismos para facilitar o acesso às notificações de RAM de forma proativa, com previsão de conclusão do plano em 2015 (EMA, 2010b, 2011d, 2011g), cronograma este não alcançado. Naquele momento (2010) a política havia definido 4 distintos níveis de acesso aos SUSAR e ICRS (Agências Reguladoras - NCA; profissionais da saúde e público em geral; setor regulado; e pesquisadores) (EMA, 2010b).

Nos anos de 2012 e 2013, instrumentos de consolidação das novas diretrizes europeias foram elaborados, e mecanismos de avaliação e notificação oportuna foram emendados para fortalecer a segurança dos pacientes (EP, 2012b, 2012a). Adicionalmente, a publicação do Guia de Boas Práticas em Farmacovigilância, a EU passou a orientar os diversos atores quanto aos mecanismos de implementação do sistema de farmacovigilância, instituindo ainda harmonização com as diretrizes do ICH (EMA, 2012b). De 2012 a 2014 foram realizadas 680 inspeções em farmacovigilância na comunidade europeia, sendo 111 realizada de forma centralizada (EC, 2016c, 2016a). O processo de implantação da Política em avaliação pós-mercado conta com um Grupo de Trabalho - GT (*Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe* - SCOPE) para seu desenvolvimento. O SCOPE foi iniciado em 2013, com previsão de duração trienal contando com oito sub-GTs sob coordenação de diferentes Agências Reguladoras Europeias (NCA), sendo três horizontais (1- Governança; 2 - Disseminação e 3 – Avaliação) e cinco verticais (4 - Notificação de RAM; 5 – Gerenciamento de Sinais; 6 – Comunicação de riscos; 7 - Sistemas de gerenciamento de qualidade; 8 - Ciclo de vida em farmacovigilância) (SCOPE, 2016).

A política de acesso ao Eudravigilance destaca-se pela constante reiteração da necessidade de proteção de dados pessoais envolvidos nos processos de notificação (EMA, 2012g, 2015o), em conformidade com os requerimentos definidos para todas

as instituições da CEE (EP, 2001b), sendo a supervisão do cumprimento desta premissa realizada por uma instância independente, o Supervisor de Proteção de Dados (*European Data Protection Supervisor – EDPS*) (EP, 1995; EDPS, 2015). Quando questionados sobre o escopo e o alcance da política de acesso às informações do Eudragilance, o EDPS, Peter Hustinx (EDPS, 2009), e o Provedor de Justiça Europeu (*European Ombudsman*) (OMBUDSMAN, 2012), P. Nikiforos Diamandouros, manifestaram-se plenamente favoráveis sobre a ampliação dos processos de transparência e abertura governamental no âmbito do controle sanitário farmacêutico.

Nos últimos 5 anos, a partir da maior parceria público-privada europeia, entre a EU e a Federação Europeia das Associações de Indústria Farmacêutica (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA*) (*Innovative Medicines Initiative - IMI*) (IMI, 2016), o Consórcio Europeu de Pesquisa Farmacoepidemiológica em desfechos Terapêuticos (*Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium - Protect*) direcionou questões relevantes na ciência das boas práticas em detecções de sinais (EMA, 2016g; WISNIEWSKI *et al.*, 2016). O Protect, por meio de abertura de diversas bases de dados (EMA, 2016a; PROTECT, 2016a, 2016b), desencadeou uma série de publicações de estudos farmacoepidemiológicos (ABBING-KARAHAGOPIAN *et al.*, 2014; DREYER *et al.*, 2015; SABATE *et al.*, 2015; HUERTA *et al.*, 2016; KLUNGEL *et al.*, 2016; REQUENA *et al.*, 2016; REYNOLDS *et al.*, 2016; UDO *et al.*, 2016) e relacionados a farmacovigilância (HUGHES *et al.*, 2016). A partir destes desfechos, pode ser percebido nitidamente o efeito cascata no incremento de conhecimentos decorrentes de bases de dados publicizadas, permitindo o uso de diferentes abordagens e metodologias, que, por consequência, podem conduzir a distintos resultados, assegurando uma maior eficiência e consistência nas análises de balanço risco/benefício.

Com as mudanças normativas instituídas a partir de 2010 (EP, 2012c), somadas aos processos de progresso e convergência tecnológica (EMA, 2015i) (EMA, 2015j), novas oportunidades de evolução na sistemática de abertura surgiram. Em dezembro de 2015, após um amplo debate com diversos atores envolvidos (EMA, 2016e), uma nova política de acesso foi adotada pela EMA, que inovou especialmente em quanto aos seguintes pontos (EMA, 2015g):

- Profissionais de saúde e público em geral terão acesso aos dados de notificações individuais ou *Individual Case Safety Reports* (ICSR) para todos os produtos registrados na União Europeia. Um ambiente próprio (adrreports.eu) foi criado para centralizar este acesso, de forma simples e com funcionalidades amigáveis ao público em geral de forma proativa;
- Pesquisadores ganharam acesso a bancos de dados de ICSR que se relacionem com suas pesquisas reativamente (sob requerimento).
- A OMS (*Uppsala Monitoring Centre* – UMC) e países externos à Comunidade Europeia passaram a receber resultados de avaliações de ICSR. Para os países externos, o fluxo de informações será reativo.
- Os detentores de registro, além do acesso irrestrito aos seus ICSR, receberam acesso a conjuntos de dados de ICSR que se relacionem com seus produtos.
- Adequação tecnológica aos padrões harmonizados no ICH.

A atual política de acesso ao sistema de notificação da EU, se comparada à política anterior, elevou significativamente a amplitude das sistemáticas de transparência ativa e integrativa dos diversos atores envolvidos no ciclo de vida do medicamento. O Quadro 18 retrata a estratificação dos atores e os respectivos graus de acesso:

Quadro 18 - Perfis de acesso aos dados de farmacovigilância na Comunidade Econômica Europeia (CEE) – 2017

Grupo	I	II	III	IV	V	VI
Características						
Integrantes	-Agências Reguladoras de Saúde membros da CEE (NCA) -EMA -EC	Profissionais de saúde -Público em geral	-Setor Regulado	-Academia	Organização Mundial da Saúde (OMS)	Agências Reguladoras externas à CEE.
Tipo ICSR	- Relato espontâneo - Relato de Estudo Clínico (SUSAR). - Outros - Não disponível ao remetente.	- Relato espontâneo	- Relato espontâneo - Relato de Estudo Clínico (SUSAR). - Outros - Não disponível ao remetente.	- Relato espontâneo - Relato de Estudo Clínico (SUSAR). - Outros - Não disponível ao remetente.	- Relato espontâneo - Relato de Estudo Clínico (SUSAR). - Outros - Não disponível ao remetente.	- Relato espontâneo - Relato de Estudo Clínico (SUSAR). - Outros - Não disponível ao remetente.
Extensão de Acesso nível 1 (Compilado de dados)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Extensão de Acesso nível 2A (Acesso a informações detalhadas dos ICSR)	✓	∅	✓	✓ ^{1,2}	∅	∅
Extensão de Acesso nível 2B (Acesso a informações detalhadas dos ICSR com narrativas)	✓	∅	✓ ¹	∅	∅	∅

(continua)

Quadro 18 - Perfis de acesso aos dados de farmacovigilância na Comunidade Econômica Europeia (CEE) – 2017						
Grupo	I	II	III	IV	V	VI
Características						
Extensão de Acesso nível 2C (Acesso a informações detalhadas dos ICSR com restrições)	✓	∅	∅	∅	✓	✓ ^{2,4}
Extensão de Acesso nível 3 (Irrestrito)	✓	∅	3	∅	∅	∅
Ferramentas de Acesso	-adreports.eu -EVDAS -EVPM -EVCTM	adreports.eu	-adreports.eu -EVDAS -EVPM -EVCTM	adreports.eu	adreports.eu API	adreports.eu
Autorização de Acesso	Pessoal autorizado	N/A	Responsável técnico pela farmacovigilância	Indicado pela Instituição de Pesquisa	Pessoal Autorizado	Indicado pela Agência Reguladora

(EMA, 2015g)

Notas: ∅ = sem acesso; ✓ = com acesso; 1 = requer assinatura de termo de confidencialidade; 2 = baseado em requerimento; 3 = Dados autotransmitidos; 4 = Restrições especialmente a dados dos pacientes e narrativas. ICSR = *Individual Case Safety Reports*; EVDAS = *EudraVigilance Data Warehouse and Analysis System*; EVPM = *EudraVigilance Post-Authorisation Module*; EVCTM = *EudraVigilance Clinical Trial Module*; CEE = Comunidade Econômica Europeia; NCA = National Competent Authorities; API = *Application Programming Interface*; EC = *European Commission*; SUSAR = *Suspeitas de Reações Adversas Sérias Inesperadas*.

(conclusão)

A evolução normativa, procedimental e de juízo da Agência Europeia (EMA) foi baseada no fato de que a transparência é um princípio orientador fundamental, sendo essencial para promover a confiança no processo de regulação. Ao aumentar a transparência, a Agência está em melhores condições para responder à necessidade crescente entre os intervenientes, incluindo o público em geral, de acessar informações sobre produtos e serviços (EMA, 2015b).

Estima-se que os erros de medicação em hospitais provoquem mais de 7.000 mortes por ano nos Estados Unidos da América (PHILLIPS; CHRISTENFELD; GLYNN, 1998). Somam-se ao dado anterior os eventos adversos sérios não identificados nos estudos clínicos pré-mercado. A FDA é a Agência responsável pelo sistema de farmacovigilância pós-mercado e pelo programa de avaliação de risco dos produtos comercializados no mercado americano, objetivando assegurar a segurança e eficácia dos mesmos.

A responsabilização e capacidade da FDA para monitorar produtos foram reforçadas a partir de 2007 (FDA, 2007), com a publicação de um novo arcabouço regulatório, originado a partir de um relatório do Instituto de Medicina (*Institute of Medicine's* – IOM), o qual identificou a ocorrência de cerca de 1,5 milhão de danos e mortes de americanos por ano por uso inapropriado (erros e mal uso) de medicamentos, estando estas intercorrências diretamente relacionadas a deficiências nos processos de farmacovigilância (IOM, 2006). Diante das recomendações apontadas pelo IOM, diversas iniciativas foram adotadas para fortalecimento do sistema de farmacovigilância (FDA, 2009c, 2009b). O processo de reestruturação baseou-se na equalização dos esforços envidados nas ações pré- e pós-mercado (*Safety First*), com iniciativas centrais fundamentadas em fomentar o uso seguro (*Safe Use*), incentivar sistemas colaborativos (*Sentinel Initiative*) e fortalecer mecanismos de comunicação (*Drug Safety Communications*) (FDA, 2012a, 2012b). Em fases seguintes foram feitas parcerias institucionais, incluindo público-privadas, e cobertura de fragilidades da cadeia de controle do medicamento (FDA, 2014a, 2015b).

Dentre as oito prioridades do Plano Estratégico para Ciência Regulatória da FDA (FDA, 2011a) vigente, pode ser destacado o fortalecimento dos mecanismos de comunicação da Agência com consumidores e profissionais de saúde (HAMBURG, M., 2009; HAMBURG, M. A.; SHARFSTEIN, 2009). Diversos são os mecanismos de comunicação adotados pela FDA para divulgação de informações de medicamentos: índice de informações específicas por medicamento (*Index to Drug-Specific*

Information) (FDA, 2016n), o banco de dados de medicamentos aprovados (*drugs@fda*) (FDA, 2016g), Guias de medicamentos (*Medication Guides*) (FDA, 2016o), Guias de informações de produtos (*MedlinePlus*) (NIH, 2016b), Diário Médico (*Dailymed*) (NIH, 2016a), dentre outros. Adicionalmente, sempre que o balanço risco/benefício se altera pelo surgimento de dados adicionais de sobre a segurança de medicamentos, Alertas (FDA, 2016d) e Comunicados de Segurança (*Drug safety Communication*) (FDA, 2016e) são emitidos.

A retirada de produtos do mercado americano (*recall*) (FDA, 2003, 2010, 2011e) e a descontinuidade ou interrupção de produção (FDA, 2013e) (FDA, 2013c, 2014f) também são comunicadas à sociedade de forma proativa. Formas alternativas de comunicação, como fotos (FLICKR, 2016), vídeos (FDA, 2016h), aplicativos de celular (FDA, 2016f), áudios (FDA, 2016i) e mídias sociais, tais como: Facebook® (FACEBOOK, 2016), Youtube® (YOUTUBE, 2016) e Twitter® (TWITTER, 2016a, 2016b), são utilizados em informes de segurança, além de opções em outro idioma (espanhol) (FDA, 2016c).

Nos EUA, a ocorrência de eventos adversos é captada pelo programa *MedWatch*® (FDA, 2016p) e os dados são tratados no Sistema de Reporte de Eventos Adversos do FDA (*FDA's Adverse Event Reporting System - FAERS*) (FDA, 2016u). Em caso de identificação de potenciais riscos à segurança dos pacientes, a FDA pode determinar atualização de rotulagem/bula (FDA, 2016w), a inclusão de restrições de uso, comunicações de procedimentos de segurança adicionais, o desenvolvimento de uma Estratégia para Avaliação e Mitigação do Risco (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy - REMS*) (FDA, 2015g, 2016a), ou mesmo retirar o produto do mercado, a depender da classificação do evento (FDA, 2012e). Desde 2005 o processo de tomada de decisão para ação pela FDA é subsidiado por um conselho multisetorial (*Drug Safety Oversight Board - DSB*) formado por especialistas multidisciplinares, incluindo representantes da FDA e de outras oito instituições com atribuições relacionadas à proteção da saúde pública (FDA, 2014e).

Ações ostensivas de fiscalização e inspeção realizadas pela FDA podem resultar ainda em emissão de notificações aos transgressores (*warning letter* e *notice of violation letter*). Alertas específicos ainda são emitidos para cargas roubadas (FDA, 2015c) e para importadores suspensos (FDA, 2016m). Os consumidores e profissionais de saúde interessados em rotineiramente receber informes de segurança

relacionados a medicamentos podem se inscrever em serviços de *mailing* (FDA, 2015h).

A notificação de RAM à FDA é voluntária para profissionais de saúde (FDA, 2016r) e consumidores (FDA, 2016q), e mandatória para detentores, importadores, distribuidores e fabricantes (FDA, 2005c, 2015a), devendo ser feita por submissão eletrônica, conforme guia ICH E2B(R3) (FDA, 2014c, 2016j), utilizando terminologia padronizada (MEDDRA, 2016).

Dados do FAERS estão disponíveis em gráficos com os quantitativos de notificações e em arquivos com dados brutos, entretanto, o acesso aos ICSR individuais somente pode dar-se mediante requerimento reativo via FOIA (FDA, 2016u). Nos EUA, desde 2007 os riscos potenciais identificados nas notificações são externalizados em um relatório trimestral, com indicação de: nome do produto, riscos identificados e ações regulatórias adotadas (FDA, 2016t). Adicionalmente ao relatório trimestral geral, há também um relatório trimestral de farmacovigilância de novos medicamentos, que cobre os 18 meses iniciais de novos produtos ou o uso por 10.000 pacientes, o que ocorrer por último (FDA, 2016s). Neste último são discriminados: os nomes, os números e data de registro, indicação aprovada, resumo dos achados, ações tomadas e acompanhamentos.

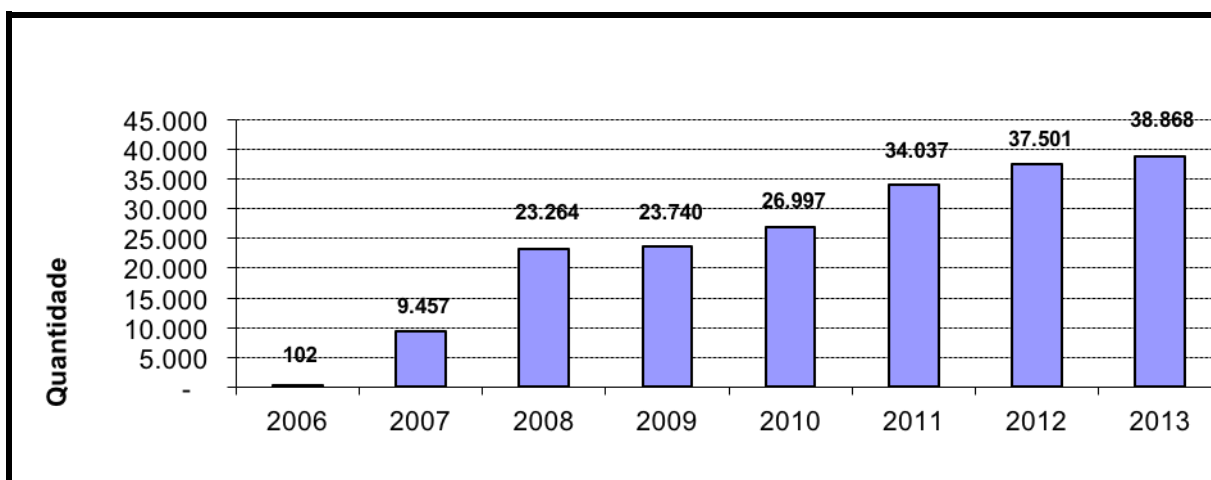
A sistemática de difusão de informações adotada pela FDA objetiva disponibilizar ao público informações emergentes relacionadas à segurança de medicamentos de forma equilibrada e imparcial, possibilitando aos profissionais de saúde e pacientes considerarem estes dados na escolha do melhor tratamento. Para alcançar os melhores resultados, há que comprometer em notificação de eventos com informações exatas, claras, confiáveis e úteis (FDA, 2012f).

É importante destacar que a vigilância de produtos biológicos, tecidos, vacinas e hemoderivados é tratada de forma semelhante, entretanto, de maneira independente à do controle pós mercado de medicamentos pela FDA. A comunicação de eventos adversos de vacinas é centralizada em um sistema exclusivo (*Vaccine Adverse Event Reporting System - VAERS*) (FDA, 2009f).

O sistema brasileiro de recepção e gestão de eventos adversos, queixas técnicas e intoxicações (Vigipós) funciona de forma centralizada e, além de medicamentos e vacinas, engloba outros produtos objetos de regulação pela Anvisa, tais como: agrotóxicos, cosméticos, saneantes, produtos para saúde, sangue e hemocomponentes, e é instrumentalizado pelo Notivisa. Os dados disponibilizados no

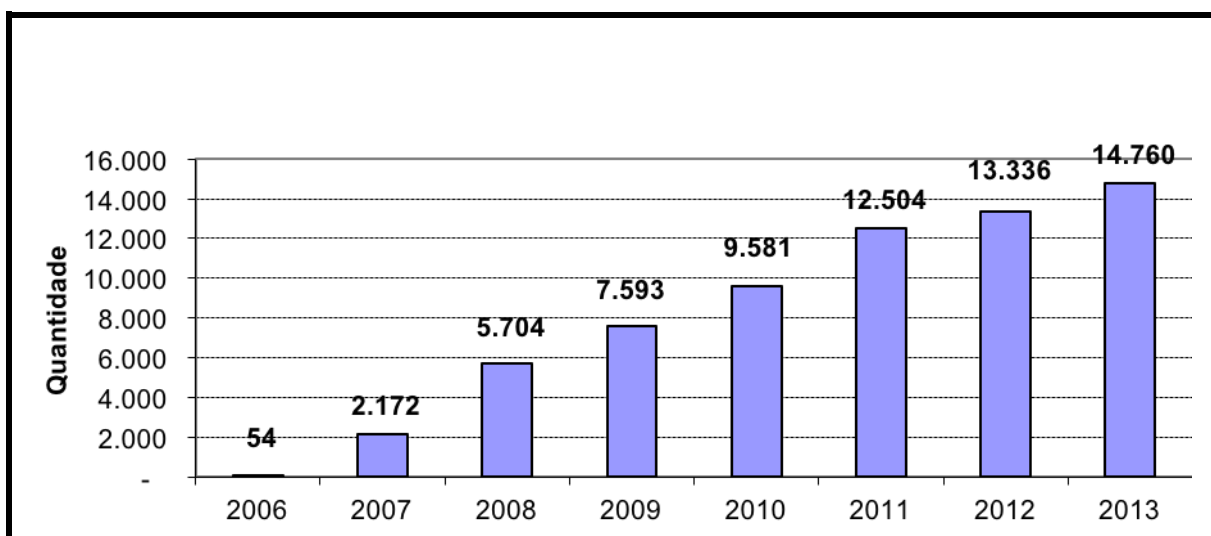
site da Anvisa remontam 2013, e limitam-se a quantitativos que não agregam conhecimento para os profissionais da saúde ou para a população em geral, uma vez que não informam a quais produtos as notificações se referem. As Figura 9, Figura 10, Figura 11, Figura 12, Figura 13 e Figura 14 mostram as informações de medicamentos, vacinas e intoxicações disponibilizadas, respectivamente (ANVISA, 2015q):

Figura 9 – Total de notificações realizadas de todos os produtos motivos, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013



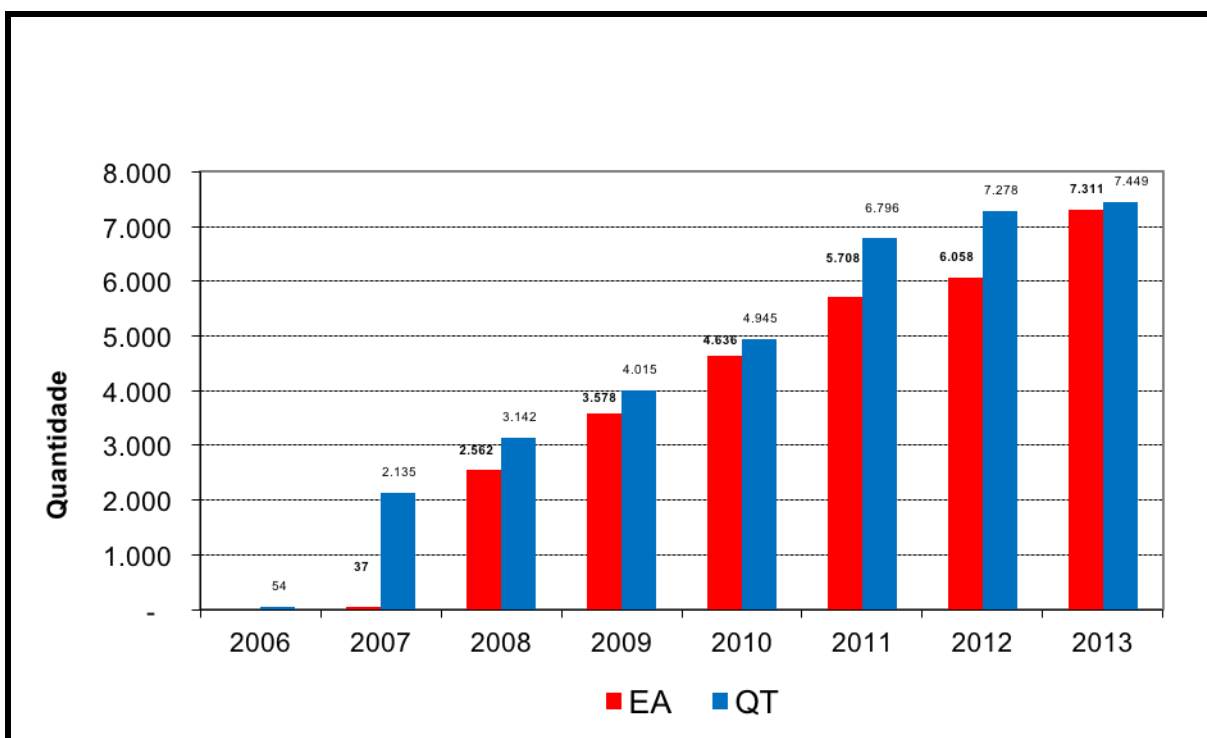
(ANVISA, 2015q)

Figura 10 - Total de notificações realizadas de medicamentos, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013



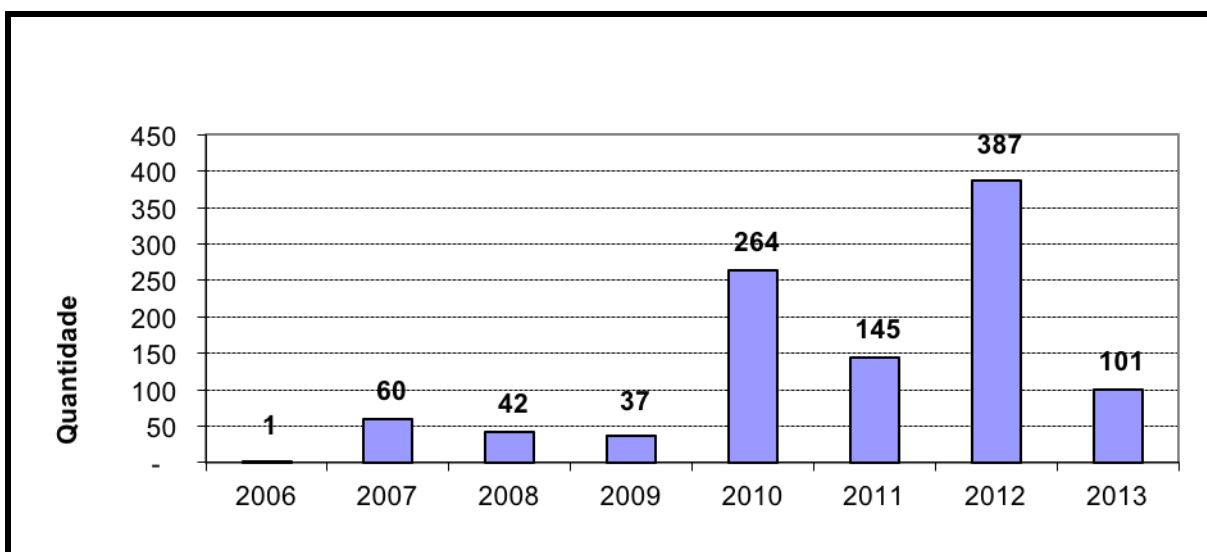
(ANVISA, 2015q)

Figura 11 - Total de notificações de medicamentos por tipo de notificação, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013



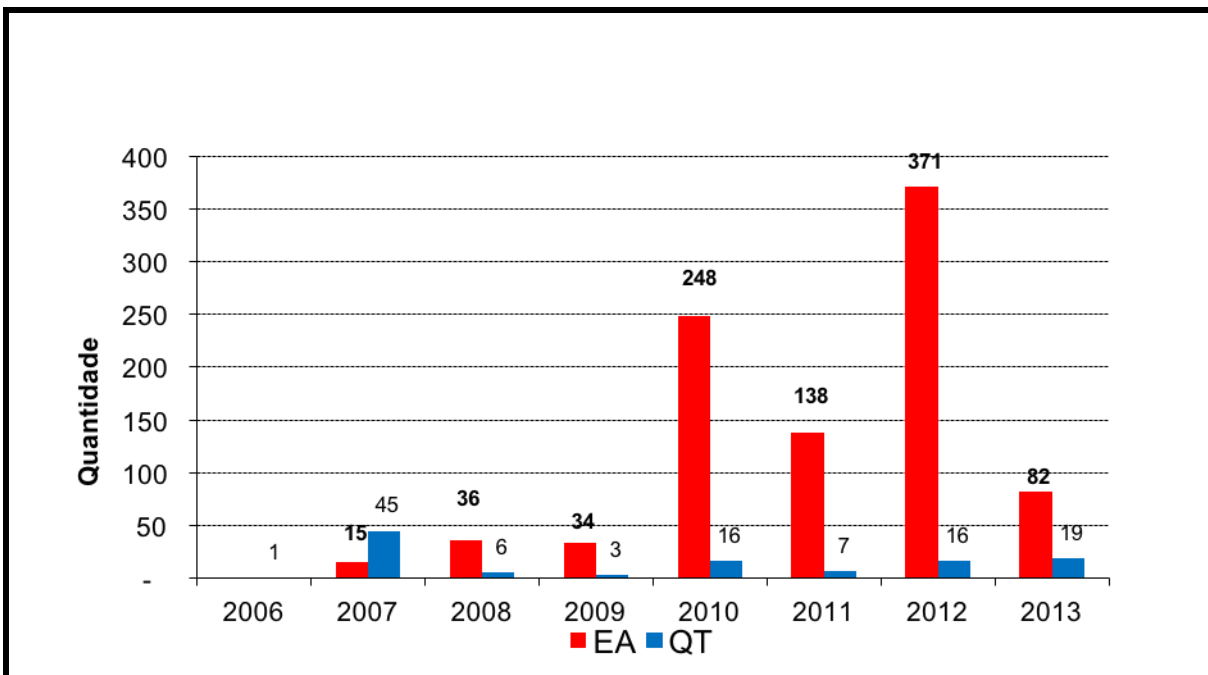
Notas: EA = Evento Adverso; QT = Queixa Técnica (ANVISA, 2015q)

Figura 12 - Total de notificações realizadas de vacinas, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013



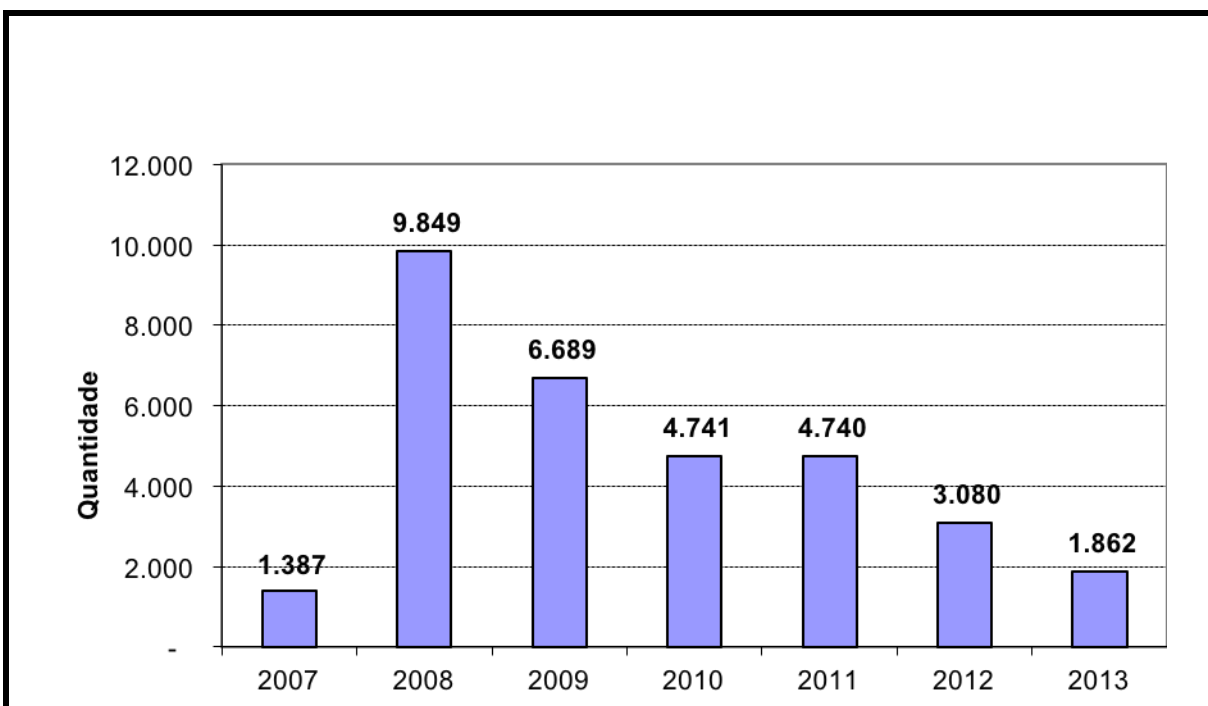
(ANVISA, 2015q)

Figura 13 - Total de notificações de vacinas por tipo de notificação, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2006-2013



Notas: EA = Evento Adverso; QT = Queixa Técnica (ANVISA, 2015q)

Figura 14 - Total de notificações de intoxicações e informações toxicológicas, desde a implantação do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Notivisa) – 2007-2013



(ANVISA, 2015q)

Os dados são compilados e estratificados em relatórios por: produto, motivação, ano, Unidade Federativa (UF), tipo de queixa técnica, tipo de notificação, situação da notificação, tipo de notificador e categoria do notificador. Os últimos relatórios disponibilizados no site referem-se a 2014, e, além de não fornecerem informações úteis para a tomada de decisão quanto ao tratamento/medicamento, não são atualizadas permanente em acompanhamento ao estado da arte⁵¹ (ANVISA, 2015q).

No Brasil, os relatos individuais são classificados como sigilosos e confidenciais e não são disponibilizados ao público. Assim como na Europa (EMA) e EUA (FDA), a Anvisa requer que, além de notificações de Eventos Adversos e Queixas Técnicas, os detentores de registro de medicamentos estabeleçam um sistema de farmacovigilância em suas empresas. Este sistema deve ser capaz de identificar falhas ou especificidades dos produtos que alterem a relação risco/benefício dos mesmos, de forma rápida e eficiente, além de mecanismos para prevenção, remedição ou mitigação dos danos e promoção do uso racional e seguro. No processo de gerenciamento de riscos, Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF), Planos de Farmacovigilância (PFV) e Planos de Minimização de Risco (PMR) são requeridos conforme o risco concreto ou potencial dos produtos comercializados (ANVISA, 2009e).

6.3.2.1. Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF).

A aprovação de um medicamento pela autoridade reguladora requer comprovação de segurança e eficácia pelo detentor. Como já exposto, a comprovação de segurança e eficácia de novos fármacos é demonstrada por ensaios clínicos preditivos controlados, entretanto, o uso na prática clínica por longos períodos, por populações genotipicamente ou fenotipicamente distintas, por diferentes faixas etárias, ou em concomitância com outras morbidades ou tratamentos, pode alterar aspectos de eficácia, efetividade ou segurança do medicamento ou do tratamento.

⁵¹ O estado da arte é o nível mais alto de desenvolvimento, seja de um aparelho, de uma técnica ou de uma área científica, alcançado em um tempo definido.

Estes aspectos podem alterar a relação de risco/benefício do uso dos produtos para grupos específicos, ou mesmo de forma generalizada.

O acompanhamento do “comportamento” do medicamento no mercado é de responsabilidade de todos os atores envolvidos na cadeia de controle do produto (profissionais de saúde, setor regulado, pacientes e reguladores), entretanto, cabe ao Detentor do Registro do Medicamento (DRM) elaborar o relatório de acompanhamento periódico dos produtos sob sua titularidade. A extensão, a periodicidade, os tipos e o conteúdo mínimo dos relatórios podem variar entre regiões, entre Agências Reguladoras, entre detentores e entre institutos de pesquisa, ocasionando sobrecarga de trabalho aos DRM para atender aos diferentes requerimentos, além de sobreposição de informações.

Em 1996 a ICH (E2C) harmonizou padrões para Relatórios Periódicos de Atualização de Segurança (*Periodic Safety Update Reports - PSUR*), que são documentos que permitem avaliar periodicamente o impacto dos riscos dos medicamentos com relação à sua segurança. Em 2003 o guia foi revisado para conferir maior clareza e flexibilidade (E2C(R1)). Em 2012 o guia foi novamente revisado buscando otimizar o processo de avaliação pós mercado (E2C(R2)), com foco na apreciação da ponderação do equilíbrio dos riscos versus benefícios frente aos dados de segurança emergentes (ICH, 2010c). Neste contexto, a nomenclatura do relatório foi adequado à nova abordagem, adotando-se Relatórios Periódicos de Avaliação Risco/Benefício (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report – PBRER*) (ICH, 2012).

O PBRER buscou avançar para além dos relatos de segurança intervalares, incorporando uma avaliação cumulativa das informações em aspectos de eficácia e efetividade, conservando o foco em novas evidências de segurança. O PBRER procurou ainda evitar redundâncias, inconsistências e retrabalho frente a outros relatórios de farmacovigilância, tais como o guia ICH E2F, que trata do Relatório Periódico de segurança para produtos que se mantem em desenvolvimento clínico (*Development Safety Update Report - DSUR*), e o guia ICH E2E, que trata do Plano de Farmacovigilância (ICH, 2010b). O PBRER inovou ao adotar um método de estruturação modular do relatório, onde informações podem ser preparadas para um relatório específico e incorporadas aos demais, evitando-se assim inconsistências e prolixidades. O PBRER já foi implementado na maioria dos países membros da ICH

com sucesso, e é requerido desde a Data de Nascimento Internacional do medicamento⁵² (*International Birth Date* - IBD).

Na União Europeia os requerimentos para submissão do PSUR estão descritos nos regulamentos n. 726/2004 e n. 2001/83/EC, sendo o formato descrito na resolução n. 520/2012 (EP, 2012c). O Guia de Boas Práticas em Farmacovigilância estabelecido na UE, em seu módulo VII, traz a frequência e datas de submissão dos relatórios. Na Comunidade Econômica Europeia, cabe a um Comitê multisetorial de especialistas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC) a avaliação dos PBRE. De 2012 a 2014 cerca de 11.500 PSUR foram submetidos para avaliação descentralizada, ou seja, feita exclusivamente pelos Estados Membro, e cerca de 900 PSUR foram submetidos centralmente para o PRAC, sendo que destes últimos, cerca de 20% resultaram em cancelamento dos produtos (EC, 2016c, 2016a).

A implementação dos critérios harmonizados no âmbito do ICH foram incorporados em 2012 aos regulamentos da EMA (EMA, 2012d, 2015k), e em 2016 pela FDA (FDA, 2016l). O No caso da FDA, o PBRE substituiu o Relatório periódico de experiências adversas com Medicamentos (*U.S. Periodic Adverse Drug Experience Report* - PADER) e o Relatório periódico de experiências adversas (*U.S. Periodic Adverse Experience Report* - PAER).

Buscando facilitar o compartilhamento de informações entre reguladores e companhias farmacêuticas relacionadas à segurança dos produtos registrados, a EMA implantou um repositório único para envio de PSUR em uma plataforma central. A plataforma (*eSubmission*) está baseada na submissão em formato eletrônico (*Electronic Common Technical Document* - eCTD) e requer o uso de arquivos em XML® de forma a permitir à Agência processar os dados de forma mais eficiente (EMA, 2016h). A utilização do repositório supracitado é mandatória desde junho de 2016 e a Lista de datas de referência e frequência para submissão de PSUR na União Europeia (EURD List) de ser obedecida (EMA, 2015l). É importante destacar que estudos observacionais de segurança pós-registro (*Post-Authorisation Safety Studies* – PASS) e estudos não clínicos de eficácia pós-registro (*Post-Authorisation Efficacy Studies* - PAES), conduzidos voluntariamente ou mandatoriamente, são cadastrados no site da Rede europeia de centros de farmacoepidemiologia e farmacovigilância (*European Network of Centres in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* -

⁵² Data do primeiro registro do medicamento em algum país do globo.

ENCePP), onde é possível consultar os protocolos e os relatórios finais dos estudos (BLAKE *et al.*, 2012; FITT, 2013; EMA, 2015h). De 2012 a 2014, 38 PASS mandatórios foram avaliados pelo PRAC, adicionalmente a 17 avaliados de forma descentralizada (EC, 2016c, 2016a).

No Brasil, o Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) é o documento sobre a segurança de um medicamento, que deve ser submetido pelo detentor de registro periodicamente à autoridade regulatória do país (Anvisa), a fim de avaliar o perfil da relação benefício/risco (ANVISA, 2009c). Os RPF também são conhecidos como Relatórios Periódicos de Atualização de Segurança (*Periodic Safety Update Reports* - PSUR), e permitem avaliar periodicamente o impacto, em relação à sua segurança, dos riscos dos medicamentos frente aos benefícios que este produz. A coleta de informações pós-mercado visa à proteção da saúde pública da população frente o surgimento de novas evidências relacionadas à segurança durante o ciclo de vida do medicamento, contribuindo para seu uso racional e efetivo. A estruturação dos RPF foi baseada no guia ICH E2C, entretanto, não houve atualização da normativa nacional diante da atualização do referido guia (E2C (R2)).

Os Relatórios de Atualização de Desenvolvimento (*Development Safety Update Report* - DSUR) referem-se a estudos clínicos e observacionais de medicamentos e produtos biológicos em investigação, sejam estes conduzidos por detentores ou não, bem como para produtos já registrados, estes últimos no caso de novas indicações ou formulações (ICH, 2010a). Na ICH, a comunicação dos dados de segurança dos estudos está harmonizada no Guia E2F desde 2010, que define conteúdo, formato e periodicidade, bem como relação do DSUR com o PSUR, e a avaliação de risco/benefício (ICH, 2006, 2010a), e já foi aprovado e internalizado no âmbito da ICH (EMA, 2011f; FDA, 2011c). As informações do DSUR poderão ser incorporadas no PBRER, racionalizando a carga regulatória aos detentores de registro, assim como é feito no Brasil, onde o RFV já incorpora os dados de estudos fase IV (ANVISA, 2009d, 2009e).

Entende-se que os RPF em geral não contêm informações confidenciais ou pessoais; contudo, devido ao amplo espectro e densidade de informações, há a possibilidade de informações de natureza restrita estejam discriminadas no relatório. No Brasil e nos EUA, os RPF não são publicizados, enquanto na União Europeia foi feita a opção por divulgar todas as informações de forma estratificada. Caso o cidadão tenha interesse em ter acesso a algum PSUR específico, este deverá fazer

requerimento caso-a-caso. Na situação anterior, há consulta prévia ao detentor do registro para que este identifique as informações confidenciais. Cabe ressaltar que dados e volumes de vendas, lista de registros aprovados globalmente ou estudos em andamento ou previstos, assim como literatura científica, não são considerados sigilosos.

6.3.2.2. Plano de Farmacovigilância (PFV) e Plano de Minimização de Risco (PMR)

O processo de aprovação de um medicamento é baseado na demonstração de superioridade dos benefícios em relação aos riscos envolvidos. A avaliação do balanço risco/benefício e do perfil de segurança do produto deve ser considerada um processo contínuo, além de percorrer todo o ciclo de vida de um medicamento. Considerando que os perfis de segurança de novos produtos são estabelecidos baseando-se em estudos clínicos amostrais, há que se prever ações de farmacovigilância com base em evidências, e de maneira colaborativa entre reguladores e regulados.

Ainda na fase de registro, cabe ao Detentor do Registro do Medicamento prever um Plano de Farmacovigilância (PFV) com especificações de segurança do produto, e a descrição das medidas de farmacovigilância relacionadas a riscos significativos, potenciais e identificados, com o uso do medicamento, assim como informações ausentes ou desconhecidas. O planejamento cuidadoso, somado a ações efetivas de farmacovigilância, especialmente para novos medicamentos, podem reduzir o risco de toxicidade dos produtos, e resultar em benefício para a saúde pública. Importante destacar ainda que relatórios robustos de segurança podem ainda evitar a retirada de produtos eficazes do mercado (ANVISA, 2009b).

O PFV, idealmente preparado antes do registro, tem a finalidade de auxiliar a indústria e os reguladores a, antecipadamente, planejar ações de farmacovigilância de novos produtos, incluindo métodos para redução de riscos e princípios de boas práticas para a condução de estudos de segurança, fase IV, em produtos recém registrados. O PFV pode ser entendido como um documento independente ou vir integrado ao Plano de Minimização de Risco (PMR) (ICH, 2002).

Na Anvisa, o PFV teve como referência o guia ICH E2E (ICH, 2004b), que possui mérito e estrutura harmonizada no âmbito tripartite da ICH, e já adotado pelos respectivos signatários (EMA, 2005b; FDA, 2005a).

Na Comunidade Europeia, o Plano de Gerenciamento de Risco (*Risk Management Plan* – RMP) engloba o PFV e o PMR, além de especificações de segurança (HMA;EMA, 2014). Desde 2012, o RMP é avaliado pelo PRAC, que também é responsável por acompanhar a execução das ações propostas (EMA, 2013h; ARLETT *et al.*, 2014; EMA, 2016f). De 2012 a 2014, 20.000 RMP foram submetidos de forma descentralizada pelo setor regulado, havendo o PRAC analisado 12% deste total de planos (EC, 2016c, 2016a, 2016b).

O Plano de Gerenciamento de Risco da UE, que está estruturado em formato modular e visando eliminar duplicação de informações, ainda não alcançou seu objetivo e encontra-se em processo de atualização para aprimorar os mecanismos de supressão de duplicidades, além de introduzir diferentes abordagens com base nos riscos inerentes de cada classe de medicamentos. Medicamentos genéricos, por exemplo, poderão ter uma abordagem simplificada em comparação a novas moléculas (HMA;EMA, 2016).

Nos EUA, em 2005, o gerenciamento de risco envolvia a avaliação e a minimização dos riscos. A avaliação de risco baseava-se na avaliação de risco pré-mercado (*Premarketing Guidance*) (FDA, 2005d), na avaliação farmacoepidemiológica e de farmacovigilância pós-mercado (*RiskMAP Guidance*), e a minimização de riscos, no desenvolvimento e implementação de ferramentas de redução destes (*Pharmacovigilance Guidance*) (FDA, 2005b). Em 2007, a FDA recebeu novas prerrogativas referentes à regulação da segurança de medicamentos (*Food and Drug Administration Amendments Act - FDAAA*), a qual instituiu a necessidade de constituição, pelo detentor de registro, de uma Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies – REMS*) (FDA, 2008). A REMS prioriza a ponderação do predomínio dos benefícios sobre os riscos de determinado medicamento/tratamento, através do mapeamento dos riscos potenciais e identificados, com a mensuração de sua magnitude, severidade e frequência de eventos adversos (FDA, 2009a). Por vezes a REMS incorpora Guias de Medicamentos (*Medication Guides*) visando informar os pacientes sobre as condições de segurança dos produtos (FDA, 2011d, 2015f). A proposta foi aplicada inicialmente a 16 IFAs, seguindo modelos de estruturação e mérito padronizados (FDA, 2009e,

2009d); todavia, muitas empresas ainda não se adequaram aos novos métodos de avaliação e mitigação de riscos (FDA, 2016v).

As REMS são de acesso público (FDA, 2016a), e para medicamentos novos e biológicos devem conter: (1) o Guia do Medicamento, (2) o Plano de Comunicação, (3) Elementos para garantir o uso seguro (*Elements To Assure Safe Use – ETASU*), (4) Sistema de implementação e (5) Cronograma de avaliação. REMS para produtos genéricos não requerem cronograma de avaliação nem plano de comunicação (Quadro 19).

Quadro 19 - Instrumentos e características da Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (REMS), Estados Unidos da América (EUA) - 2017

Instrumentos da REMS	Características dos Instrumentos
Guia do Medicamento	Requerido para medicamentos Novos e Biológicos. Deve ser dispensado junto com o medicamento. Utiliza linguagem amigável. Formato padrão. Acompanha às bulas geral.
Plano de comunicação	Desenvolvido pelo detentor. Auxilia na educação, informação e conscientização dos riscos. Dissemina informações essenciais para o uso seguro do produto. Almeja alcançar profissionais de saúde, prescritores e dispensadores. Não aplicável para medicamentos genéricos.
Elementos para garantir o uso seguro (<i>Elements To Assure Safe Use – ETASU</i>)	Demanda ações específicas (ex. certificação profissional, registro ou monitoramento dos pacientes, exames prévios, restrição hospitalar, etc.) dos profissionais de saúde previamente à prescrição/dispensação.
Sistema de Implementação.	Definição dos passos para monitorar e avaliar a implementação de medidas protetivas (ETASU).
Cronograma de avaliação	Requerido para medicamentos Novos e Biológicos. Pode resultar em modificação ou eliminação do REMS. Geralmente ocorre com 18 meses, 3º ano e 7º ano. Adesão dos profissionais de saúde e pacientes aos requerimentos. Levantamentos de índices de ocorrências de EA em monitoramentos. Não aplicável para medicamentos genéricos.

(FDA, 2016a)

Notas: REMS = *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*

A partir de 2011 novas emendas legislativas ampliaram consideravelmente a participação da FDA nos processos de vigilância pós-mercado (*Food and Drug Administration Safety and Innovation Act – FDASIA / Prescription Drug User Fee Act - PDUFA*) (FDA, 2012c), dando início ao projeto Iniciativa de Integração das REMS (*REMS Integration Initiative*) (FDA, 2011f), que visou estabelecer padrões e conectividade da REMS com os demais sistemas de atenção à saúde americana. Em 2013, o processo de análise e acompanhamento das REMS pela FDA foi avaliado pelo Departamento de Saúde, o qual identificou oportunidades de aprimoramento e padronização de procedimentos e métodos (DHHS, 2013). Após extenso debate com os diversos atores envolvidos no tema (FDA, 2013d), instrumentos prioritários e exemplares para implementação e avaliação da REMS foram estabelecidos e uniformizados, como se pode verificar no quadro abaixo (Quadro 20). Importante destacar que detalhes dos programas e instrumentos específicos das REMS não são disponibilizados pela FDA (FDA, 2013a).

Quadro 20 - Abordagens e instrumentos prioritários para implantação e avaliação da Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (REMS), Estados Unidos da América (EUA) - 2013

Abordagens	Descrição e propósito	Exemplos de instrumentos
Comunicação com profissionais de saúde	Ferramentas utilizadas para disseminar informações e responsabilidades com relação à REMS aos profissionais de saúde.	Cartas aos profissionais de saúde, informações em websites e em periódicos.
Treinamento dos profissionais de saúde.	Ferramentas que asseguram que os profissionais de saúde compreendem os riscos dos medicamentos e condições para seu uso seguro, e os requerimentos definidos na respectiva REMS.	Materiais de treinamento, revisões e informações sobre prescrição.
Cadastro e certificação para profissionais de saúde	Ferramentas que asseguram que os profissionais de saúde possuem os requisitos mínimos necessários para prescrever, dispensar e/ou administrar os medicamentos.	Formulários para cadastro e certificação de prescritores e dispensadores.
Aconselhamento dos pacientes	Ferramentas que asseguram que os pacientes e prescritores tomem decisões pelo uso do medicamento baseados em uma relação de risco /benefício bem informadas, e que estes pacientes tenham condições para uso seguro, obedecendo às condições necessárias e inerentes ao tratamento.	Instrumentos de acordos entre prescritores e pacientes, materiais educacionais para pacientes, guias de medicamentos, instrumentos de aconselhamento.

(continua)

Acompanhamento dos pacientes	Ferramentas que permitam que os profissionais de saúde e pacientes encontrem condições seguras de uso, e que estes últimos sejam adequadamente monitorados, devendo os cuidados previstos na respectiva REM estejam sendo executado.	Monitoramento dos pacientes, verificação de condições de uso seguras.
Notificação de eventos adversos	Ferramentas que facilitam a notificação de eventos adversos de interesse.	Registro de pacientes, instrumentos de notificação.
Distribuição controlada de medicamentos	Ferramentas que asseguram que somente profissionais certificados e instituições autorizadas possam adquirir medicamentos controlados.	Cadastro de distribuidores de medicamentos.

(FDA, 2013a)

(conclusão)

Em 2014 a FDA definiu quatro projetos estratégicos para aprimorar a REMS: (1) Provimento de informações de risco/benefício aos pacientes; (2) capacitação dos profissionais de saúde; (3) padronização dos REMS em formato tipo bula, com disponibilização nos sistemas das farmácias; e (4) estruturação de uma plataforma dedicada às REMS (FDA, 2014h). A previsão para conclusão destes projetos é 2017.

No Brasil, o Plano de Minimização de Riscos, que possui a finalidade de gerenciar os riscos identificados no período de comercialização do medicamento, ou em populações anteriormente estudadas, deve conter, além da rotina de farmacovigilância da empresa, uma proposta efetiva para a minimização dos riscos referentes ao uso do produto. No Brasil, o PMR deve descrever o método a ser utilizado pelo Detentor de Registro do Medicamento (DRM), e ainda mensurar a efetividade das ações propostas.

A análise dos dados dos Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Risco é realizada de forma semelhante, e inclui, dentre outras atividades, a verificação da pertinência dos procedimentos descritos pela empresa para o monitoramento dos riscos associados ao uso dos medicamentos. Atualmente, esta análise é realizada pela Anvisa, especificamente pela Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), no âmbito da Diretoria de controle Monitoramento Sanitários da Anvisa (Dimon). O desenvolvimento, a implementação e a avaliação de uma sistemática de gerenciamento de risco de um medicamento fazem parte do esforço da farmacovigilância na promoção de um equilíbrio satisfatório entre os benefícios e os riscos, dentro das condições especificadas de uso do produto (ANVISA, 2009b).

Os PFV e PMR descrevem o perfil de segurança do produto, e onde estão descritas propostas para gerenciamento, prevenção e minimização de riscos potenciais, informações estas de interesse público, e por esta razão poderiam ser disponibilizados ao escrutínio público, como nos EUA. Estes planos geralmente integram os dossiês de registro de medicamentos, especialmente para novos medicamentos, considerando que estes não possuem avaliação de segurança em grande escala.

No Brasil, o PFV e o PMR estão estabelecidos pela Resolução – RDC n. 04/2009 (ANVISA, 2009e) e são requeridos para registo de diversas categorias de Medicamentos. Para princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos⁵³, genéricos⁵⁴ e similares⁵⁵, a solicitação consta na Resolução - RDC n. 60/2014 (ANVISA, 2014j); para medicamentos fitoterápicos⁵⁶, na Resolução - RDC n. 26/2014 (ANVISA, 2014g); para medicamentos específicos⁵⁷, na Resolução - RDC n. 24/2010,

⁵³ Medicamento novo - medicamento com IFA não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados.

⁵⁴ Medicamento genérico - medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (Lei no 9.787, de 10/02/1999).

⁵⁵ Medicamento similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca; (Medida Provisória n. 2.190-34, de 2001).

⁵⁶ Fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal.

⁵⁷ Os seguintes produtos se enquadram para efeitos desta Resolução na categoria de medicamentos específicos: I - soluções para irrigação, diálise, enemas e expansores plasmáticos; II - Concentrados Polieletrólíticos para Hemodiálise (CPHD); III - nutrição parenteral; IV - soluções de grande e de pequeno volume, parenterais ou não, tais como, água para inspeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrólíticos ou açúcares e poliálcoois; V - opoterápicos isolados ou associados entre si e/ou a derivados vegetais e/ou vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas e/ou fitofármaco; VI - medicamentos à base de fitofármaco ou associações deste as vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas; VII- medicamentos à base de rutina e/ou quercitina e/ou hesperidina e/ou diosmina e/ou troxerrutina e/ou cumarina, isolados ou associados entre si; VIII - produtos para a prevenção da desidratação e para a manutenção da hidratação; IX - antiácidos isolados ou associados entre si e/ou a antifiséticos, com exceção daqueles previstos na Lista de Medicamento Referência da Anvisa e na Notificação Simplificada de Medicamentos, conforme RDC no 199, de 26 de outubro de 2006, que instituiu o Regulamento Técnico para a Notificação Simplificada de Medicamentos, ou suas atualizações; X - medicamentos a base de silimarina e/ou acetilmetionina e/ou metionina e/ou colina e/ou betaína e/ou ornitina e/ou acetilcisteína e/ou ácidos biliares, isolados ou associados entre si, conforme finalidade de uso definida pelo Painel de Avaliação de Hepatoprotetores, publicado pela Anvisa, na RDC no 41, de 26 de fevereiro de 2003, ou suas atualizações; XI - medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais de uso tópico ou injetável; XII - medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas isolados ou

(ANVISA, 2010b); para medicamentos biológicos novos⁵⁸, na Resolução - RDC n. 55/2010 (ANVISA, 2010d); para extratos e produtos alergênicos⁵⁹, na Resolução - RDC n. 233/2005 (ANVISA, 2005b); para produtos probióticos⁶⁰, na Resolução - RDC n. 323/2003 (ANVISA, 2003d); para radiofármacos⁶¹, na Resolução - RDC n. 64/2009 (ANVISA, 2009j), conforme pode ser visualizado no Quadro 21:

Quadro 21 - Disposição normativa de mecanismos de farmacovigilância no Brasil - 2017

Medicamento Dispositivo normativo	Disposição
Novos, genéricos e similares. RDC n. 60/2014	Art. 13. Nos casos dispostos na norma em que for solicitada a apresentação de <u>Plano ou Relatório de Farmacovigilância</u> , ou <u>Plano de Minimização de Risco</u> , ou o Sumário Executivo referente ao período de cinco anos do <u>Relatório Periódico de Farmacovigilância</u> , a documentação deverá ser protocolada por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos, após o peticionamento da solicitação de registro ou renovação.
Fitoterápicos Resolução - RDC n. 26/2014	Art. 8. ... IX - Descrição de <u>sistema de farmacovigilância</u> , conforme RDC no 4, de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, ou suas atualizações; ...

(continua)

associados entre si, para uso oral, com pelo menos um dos componentes acima dos limites nutricionais estabelecidos pela IDR; XIII - medicamentos à base de derivados vegetais associados a vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas e/ou fitofármaco; XIV - medicamentos de uso tópico à base de Cânfora, com exceção daqueles previstos na Notificação Simplificada de Medicamentos, conforme RDC no 199, de 26 de outubro de 2006, que instituiu o Regulamento Técnico para a Notificação Simplificada de Medicamentos, ou suas atualizações.

⁵⁸ Produto biológico novo é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso).

⁵⁹ Produto Alergênico: Medicamento elaborado a partir de extratos alergênicos registrados, que tem como finalidade identificar a etiologia de uma doença alérgica ou induzir um estado de tolerância imunológica ao mesmo alérgeno. Podem ser utilizados como diagnóstico, em provas cutâneas de leitura imediata ou tardia, em provas de provocação (oral, nasal ou brônquica) e em teste de contato, também são utilizados no tratamento, como vacinas alergênicas, visando o controle das doenças alérgicas.

⁶⁰ Medicamento Probiótico: Medicamento que contém microrganismos vivos ou inativados para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismo de ação.

⁶¹ Radiofármacos são preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Compreendem também os componentes não-radioativos para marcação e os radionuclídeos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos.

Quadro 21 - Disposição normativa de mecanismos de farmacovigilância no Brasil - 2017

Medicamento Dispositivo normativo	Disposição
	<p>Art. 35. ...</p> <p>IV - <u>Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF)</u> para o medicamento ou produto tradicional fitoterápico com fichas de notificação de eventos adversos preenchidas, caso esses tenham sido relatados, conforme RDC no 4, de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, ou suas atualizações;</p> <p>...</p> <p>§ 3o Nos casos dispostos nesta Resolução em que for solicitada a apresentação de <u>Relatório de Farmacovigilância</u>, ou <u>Plano de Minimização de Risco</u>, a documentação deverá ser protocolada por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos.</p>
<p>Específicos Resolução - RDC n. 24/2010</p>	<p>Art. 39....</p> <p>§ 2º. Deverá ser apresentado o Documento de <u>Descrição do Sistema de Farmacovigilância (DDSF)</u> e <u>Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF)</u> para o medicamento, de acordo com a regulamentação sanitária em vigor.</p>
<p>Biológicos Resolução - RDC n. 55/2010</p>	<p>Art. 23. ...</p> <p>§ 1º Se o registro for concedido pela Anvisa, a segurança e eficácia deverão ser monitoradas e avaliadas continuamente no Brasil, pelo <u>sistema de Farmacovigilância</u> da empresa detentora, atendendo à legislação vigente.</p> <p>...</p> <p>Art. 29. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar um <u>plano de farmacovigilância</u> e um <u>plano de minimização de risco</u> de acordo com a legislação sanitária vigente.</p> <p>Art. 30. ...</p> <p>XIV - <u>dados de farmacovigilância</u> atualizados, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável;</p> <p>...</p> <p>XX - Relatório de farmacovigilância.</p>
<p>Alergênicos Resolução - RDC nº 233/2005</p>	<p>Anexo ...</p> <p>8.- FARMACOVIGILÂNCIA</p> <p>8.1.- O fabricante deve dispor de um sistema de registro e estatística para estudo de farmacovigilância.</p>

(continuação)

Quadro 21 - Disposição normativa de mecanismos de farmacovigilância no Brasil - 2017

Medicamento Dispositivo normativo	Disposição
Radiofármacos Resolução - RDC n. 64/2009	8.2.- Quando existir experiência clínica, os dados farmacotológicos podem ser substituídos por <u>estudos de farmacovigilância</u> ou ensaios clínicos. Art. 29. Apresentar <u>Relatório de Farmacovigilância</u> atualizado, de acordo com a legislação em vigor, com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto em outros países, quando aplicável.
Probióticos Resolução - RDC n. 323/2003	Anexo ... 2.1.9. Documento 09: Quando aplicável, apresentar <u>Relatório de Farmacovigilância</u> , de acordo com a legislação em vigor, atualizado com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto. ... 23. O deferimento da revalidação do registro do Medicamento Probiótico está condicionado a parecer favorável sobre o produto, emitido pela Unidade de Farmacovigilância da UFARM/GGMED/ANVISA.

(ANVISA, 2014j)(ANVISA, 2014g)(ANVISA, 2010b)(ANVISA, 2010d)(ANVISA, 2005b),
(ANVISA, 2003d)(ANVISA, 2009j)

(conclusão)

Nota: grifos do autor

Renovações e alterações pós-registro de medicamentos alopáticos (RDC n. 73/2016) (ANVISA, 2009j, 2016l), dinamizados (RDC n. 26/2007) (ANVISA, 2007a) e vacinas (RDC n. 49/2011) (ANVISA, 2011e, 2015o) podem requerer RPF, PFV e PMR, tais como: inclusão de nova concentração, mudanças relacionadas à posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração, nova indicação terapêutica, alteração do prazo de validade, dentre outras.

É importante ressaltar que as amostras grátis⁶² também estão sujeitas aos mesmos controles de vigilância pós-mercado a que estão submetidos os demais medicamentos (ANVISA, 2009i).

⁶² Amostra grátis - medicamento com a quantidade total ou específica da apresentação registrada na Anvisa destinado à distribuição gratuita aos profissionais prescritores como ferramenta de publicidade.

Algumas normativas específicas estabelecem condições particulares para a notificação de eventos adversos associados a determinados fármacos, pelos detentores de registro, profissionais de saúde e serviços de saúde, tais como: medicamentos sob controle especial (retinoides) (Portaria n. 6/1999) (MS, 1999), o oseltamivir (RDC n. 45/2009) (ANVISA, 2009g), a talidomida (RDC n. 11/2011) (ANVISA, 2011b) e medicamentos anorexígenos (anfepriamo, femproporex, mazindol e sibutramina) (RDC n. 50/2014) (ANVISA, 2014h).

Uma descrição comparativa das características dos documentos de farmacovigilância pode ser visualizada no Quadro 22:

Quadro 22 - Características dos documentos referentes às Boas Práticas em Farmacovigilância - 2017

Documento	Características	Público Alvo	Conteúdo
Plano de Minimização de Risco (PMR)	<ul style="list-style-type: none"> - Detalhes do perfil de segurança do medicamento e advertências. - Esclarece as medidas a serem adotadas para fins de prevenção, minimização e gerenciamento de risco em pacientes. - Preparado pelo Detentor de Registro de Medicamento (DRM) e revisado pela Agência Reguladora. - Baseado em métodos farmacoepidemiológicos para a avaliação dos pontos críticos relacionados à segurança do medicamento. 	Profissionais de saúde	<ul style="list-style-type: none"> - Perfil de segurança do medicamento. - Mecanismos de prevenção e minimização de riscos em pacientes. - Projetos de estudos complementares para solidificação dos conhecimentos referentes àquele produto. - Fatores de risco para o desenvolvimento de efeitos colaterais. - Mensuração da efetividade das medidas de minimização de risco.
PMR Resumido	<ul style="list-style-type: none"> - Resumo em linguagem leiga do PMR. - Preparado pela agência reguladora. - Não previsto no Brasil. 	Público Leigo	<ul style="list-style-type: none"> - Visão geral da epidemiologia da doença - Resumo dos riscos e benefícios. - Áreas não estudadas. - Estudos planejados.

(continua)

Quadro 22 - Características dos documentos referentes às Boas Práticas em Farmacovigilância - 2017

Documento	Características	Público Alvo	Conteúdo
Plano de Farmacovigilância (PFV)	<ul style="list-style-type: none"> - Preparado pelo Detentor de Registro de Medicamento (DRM) e revisado pela Agência Reguladora. -Efetiva colaboração Regulador / Regulado. -Planejamento prospectivo. -Abordagem risco dependente. 	Profissionais de saúde	<ul style="list-style-type: none"> -Especificação de segurança do produto (precauções identificadas nas fases pré-clínicas, dados pré-clínicos faltantes, populações não estudadas, interações, epidemiologia da doença, etc.) -Descrição das medidas de farmacovigilância relacionadas aos riscos potenciais e identificados com o uso do medicamento. -Estudos de segurança pós comercialização.
Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF)	<ul style="list-style-type: none"> -Preparado pelo Detentor de Registro de Medicamento (DRM) e revisado pela Agência Reguladora. -Contém informações confidenciais. 	Profissionais de saúde	<ul style="list-style-type: none"> -Avaliar o perfil da relação benefício/risco -Dados de segurança e eficácia.

(ANVISA, 2009e)(HMA;EMA, 2014)

(conclusão)

Atualmente os Planos e Relatórios de farmacovigilância são considerados sigilosos e não são divulgados pela Anvisa. Por outro lado, desde 2014 a EMA publiciza os resumos dos PMR junto aos Pareceres Públicos de Avaliação do medicamento (EPAR), e o acesso aos Planos na integra depende de requerimento específico, e somente são divulgados após supressão de trechos considerados confidenciais (EMA, 2014m); a FDA divulga os PFV e PMR (REMS) de forma proativa em ambiente virtual próprio, entretanto, os RPF não são publicizados.

A divulgação dos Planos e Relatórios reveste-se de significativa importância, pois fornecem aos prescritores e pacientes subsídios importantes para a tomada de decisão quanto à relação risco/benefício de determinado medicamento ou tratamento, bem como da maneira com que esta relação foi avaliada pela Agência Reguladora. Todavia, os Pareceres Públicos de Avaliação de Medicamentos (PPAM) divulgados pela Anvisa não dispõem de informações mínimas quanto ao processo de gerenciamento de risco.

6.3.2.3. Instrumentos de comunicação em farmacovigilância na Anvisa

Com o uso de medicamentos em larga escala, somados aos avanços nos estudos científicos, novos dados de segurança e eficácia podem despontar e alterar a relação risco/benefício de determinado produto. A Anvisa dispõe de mecanismos de comunicação de EA ou QT que determinam alterações nas práticas clínicas visando à segurança do paciente. São eles: Boletins de farmacovigilância, Alertas, Informes, Comunicados de risco, Notas técnicas e Cartas das indústrias aos profissionais de saúde.

Os Boletins de farmacovigilância são emitidos de forma e periodicidade não padronizados, e buscam reunir os achados de significância clínica decorrentes de investigações em um determinado período temporal. Os Boletins derivaram-se de notificações ou pela análise e incorporação de chamamentos de boletins de outras agências reguladoras.

Os alertas de Farmacovigilância divulgam informações sobre risco potencial ou material referente a medicamentos e seu uso. Os Alertas, direcionados a públicos específicos ou à população em geral, podem envolver demandas de segurança, efetividade, qualidade ou racionalidade. Os alertas sanitários podem ser federais, quando emitidos pela Anvisa, ou estaduais, quando expedidos pelas Vigilâncias Sanitárias estaduais, considerando o sistema de vigilância sanitária descentralizado adotado no Brasil, ou ainda internacionais, quando produzidos por entidades internacionais e traduzidos pela Anvisa. Há ainda os alertas restritos, que são uma ferramenta de comunicação entre a Anvisa e a rede sentinela⁶³ (ANVISA, 2015d), visando reforçar ou descartar as suspeitas de risco com medicamentos comercializados. O acúmulo de informações dos diversos instrumentos de vigilância promoverá um alerta público, quando gerado um sinal⁶⁴ de significância (DIAS, 2005).

⁶³ Rede Sentinela funciona como observatório no âmbito dos serviços de saúde para o gerenciamento de riscos, em atuação conjunta e efetiva com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

⁶⁴ Sinal: conjunto de notificações sobre uma possível relação causal entre um evento adverso a um medicamento, até então desconhecida ou documentada de modo incompleto, sendo necessário mais de uma notificação, dependendo da severidade do evento e da qualidade da informação. É necessário estabelecer a força de associação, importância clínica (severidade e impacto de saúde pública) e o potencial para a adoção de medidas preventivas.

Os informes divulgam informações sobre novas características ou alterações nos produtos que podem alterar o balanceamento risco/benefício de seu uso. As Cartas são comunicados emitidos pelas indústrias farmacêuticas, e divulgados em espaço próprio no site da Anvisa, sendo de inteira responsabilidade das empresas o conteúdo apresentado.

As Notas Técnicas e Comunicados de Risco cumprem as mesmas funções dos Informes e Alertas, respectivamente, não sendo identificadas distinções entre os documentos que justifiquem esta pluralidade. Informações de uma mesma natureza, risco e objetivo devem ser reunidas em um único instrumento de comunicação, devendo este ser de fácil acesso, sob o risco de a informação perder-se no emaranhado de ferramentas de divulgação.

Além do site da Anvisa, os instrumentos de comunicação (vide Quadro 23) são disponibilizados nos hotspots do Notivisa (ANVISA, 2015q) e do Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) (ANVISA, 2015p).

Quadro 23 - Características dos instrumentos de comunicação utilizados pela Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - Brasil - 2017

Documento	Características	Público Alvo	Conteúdo
Boletim de farmacovigilância	<ul style="list-style-type: none"> - Geralmente de Periodicidade Trimestral. - Possuem o objetivo de difundir conhecimento sobre farmacovigilância. - Compilado de diversos casos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de Saúde. - Pacientes. - SNVS. - Academia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Apanhado dos achados de importância clínica decorrentes de processos de investigação em farmacovigilância.
Alertas Sanitários	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações ou características de produtos que podem incorrer em riscos significativos, potenciais ou materiais, aos pacientes. - Podem ser Federais ou Estaduais. - Podem derivar de investigações nacionais ou adoção/replicação de Alertas internacionais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de Saúde - Pacientes - Academia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispõe de alterações ou características de produtos.
Comunicados de Risco	<ul style="list-style-type: none"> - Idem Alertas Sanitários. 	<ul style="list-style-type: none"> - Idem Alertas Sanitários. 	<ul style="list-style-type: none"> - Idem Alertas Sanitários.
Informes Sanitários	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações ou características de produtos que podem influenciar o balanço de riscos versus benefícios. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de Saúde. - Pacientes. - Academia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispõe de alterações ou características de produtos.

(continua)

Quadro 23 - Características dos instrumentos de comunicação utilizados pela Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - Brasil - 2017

Documento	Características	Público Alvo	Conteúdo
Notas Técnicas	- Idem Informes Sanitário.	- Idem Informes Sanitário.	- Idem Informes Sanitário.
Cartas	- Comunicado de informações referentes a produtos específicos. - São emitidas pelas empresas, sob responsabilidade destas. - Conteúdo não avaliado pela Anvisa.	- Profissionais de Saúde. - Pacientes. - Academia.	- Comunicado aos pacientes e profissionais de saúde de alterações nas características nos produtos e serviços oferecidos por determinada empresa.
Relatórios de Notificação	- Descrição de quantitativos de notificações. - Apresentação em tabelas. - Sem possibilidade de download.	- Profissionais de Saúde. - Pacientes. - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). - Academia.	- Estratificação por: motivo (medicamento, cosmético, saneante etc.), tipo (eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas), notificador (rede sentinela, hospitais profissionais liberais, universidades, etc.).

(ANVISA, 2015q) (ANVISA, 2015p)

(conclusão)

Além dos instrumentos supracitados, relações de produtos roubados, extraviados, furtados, descontinuados, irregulares e falsificados são disponibilizadas no website da Anvisa.

As ocorrências de roubo, furto ou extravio de carga de medicamentos devem ser comunicadas, imediata e obrigatoriamente, pelo detentor do registro ou distribuidor do produto à Anvisa e à Vigilância Sanitária do local onde houve a ocorrência. A consolidação nacional e a divulgação dos dados sobre roubos, furtos e extravios de cargas de produtos sujeitos à vigilância sanitária representam uma forma de alertar as autoridades, as empresas, os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e também a população a respeito de produtos ilícitos e irregulares. Considerando não ser possível assegurar as condições de transporte e armazenamento, estes produtos podem representar risco à saúde (ANVISA, 2015a).

A escassez de um determinado medicamento no mercado pode ter diversas motivações, entretanto, sejam as razões técnicas ou econômicas, é necessário o adequado planejamento, monitoramento contínuo, comunicação eficiente e articulação entre os entes para se evitar, ou minimizar, os possíveis impactos de desabastecimento. Mesmo que temporária, descontinuação de fabricação ou

importação de medicamentos, pode comprometer políticas de assistência farmacêutica e causar consequências negativas à saúde da população (ANVISA, 2015a). A Anvisa não possui competência legal para impedir que os laboratórios farmacêuticos retirem seus medicamentos do mercado. No entanto, as empresas devem comunicar a descontinuação definitiva ou temporária de fabricação ou importação de medicamentos, com pelo menos 180 dias de antecedência, conforme determina a RDC 18, de 04 de abril de 2014 (ANVISA, 2014f). Este tema tem relevância significativa para a Saúde Pública, e o enfrentamento dessa problemática envolve o compartilhamento de responsabilidades entre empresas, setor público, profissionais de saúde e usuários.

As razões mais frequentes para a descontinuidade são: questões logísticas, alterações estruturais, alterações de processos, motivação comercial, dificuldades com matérias prima, dentre outras. Apesar de nem todos os comunicados resultarem em desabastecimento, relação com todos são publicizados à sociedade. Com estas informações, os órgãos governamentais podem adotar ações para minimizar os impactos provocados quando do desabastecimento de algum produto (ANVISA, 2015a).

A Anvisa, em conjunto com os demais entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), monitora os produtos comercializados em todo o território nacional. A fiscalização, por vezes realizada por meio de Análises Fiscais⁶⁵, permite a identificação de produtos irregulares (falsificados, adulterados ou com desvios de qualidade) no mercado, e consequente tomada de ação pelos órgãos de controle. As ações ostensivas de fiscalização são publicadas no Diário Oficial da União (DOU), por meio de Resoluções Específicas (RE). Todas as RE são dispostas no site da Anvisa, havendo possibilidade de filtrar por assunto (medicamentos, alimentos, saneantes, cosméticos, produtos para saúde, insumos), produto (falsificado ou irregular), data ou ações de fiscalização (apreensão e inutilização, recolhimento, interdição, suspensão, proibição ou alterações). É possível ainda exportar o resultado das buscas para

⁶⁵ Para drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, cosméticos, produtos de higiene, produtos para saúde, perfumes, saneantes domissanitários, análise fiscal é "a efetuada sobre os produtos, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência de desvio quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos ou matérias-primas".

arquivos tipo PDF⁶⁶, XML⁶⁷ ou CSV⁶⁸. O Quadro 24 compila as listas de comunicação utilizadas pela farmacovigilância da Anvisa.

Quadro 24 - Listas de comunicação utilizadas pela farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

Documento / Relação	Características	Público Alvo	Conteúdo
Descontinuação de fabricação e importação	<ul style="list-style-type: none"> - Descontinuação temporária ou permanente. - Mandatória a comunicação, com antecedência de 180 a 360 dias. - Comunicação feita pelo detentor ou distribuidor do medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de Saúde. - Pacientes. - SNVS - Secretaria Nacional do Consumidor (Senacom). - Ministério da saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> - Relação dos medicamentos com que deixarão de ser fabricados ou importados. - Razão da descontinuação. - Número de registro, nome, ativo, laboratório, apresentação.
Produtos irregulares	<ul style="list-style-type: none"> - Permite exportar buscas para PDF®, XML® ou CSV®. - Sistema permite filtrar por assunto, produto, data ou ação de fiscalização. - RE são publicadas em DOU. - Origem de ações de fiscalização. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de Saúde. - Pacientes. - SNVS 	<ul style="list-style-type: none"> - Relação de medicamentos irregulares ou falsificados. - Dados dos produtos irregulares (nomes, lotes, data de fabricação e validade) e das empresas responsáveis. - Descrição das ações de fiscalização adotadas. - Descrição da motivação para a intervenção.

(continua)

⁶⁶ O PDF (*Portable Document Format*) é um formato de arquivo, desenvolvido pela Adobe Systems® em 1993, para representar documentos de maneira independente do aplicativo, do hardware e do sistema operacional usados para criá-los. Um arquivo PDF pode descrever documentos que contenham texto, gráficos e imagens num formato independente de dispositivo e resolução. O PDF é um padrão aberto, e qualquer pessoa pode escrever aplicativos que leiam ou escrevam neste padrão. Há aplicativos gratuitos para Microsoft Windows®, Apple Macintosh® e Linux®, alguns deles distribuídos pela própria Adobe® e há diversos aplicativos sob licenças livres.

⁶⁷ XML (*eXtensible Mark up Language*) é uma recomendação internacional para gerar linguagens de marcação para necessidades especiais. É um dos subtipos da SGML (acrônimo de *Standard Generalized Mark up Language* ou Linguagem Padronizada de Marcação Genérica) capaz de descrever diversos tipos de dados. Seu propósito principal é a facilidade de compartilhamento de informações através da internet.

⁶⁸ CSV (*Comma Separated Values*) é um formato de arquivo de computador que pode conter valores separados por algum delimitador, ponto e vírgula (;) por exemplo, pode ser criado em qualquer editor de texto e lido em uma planilha de textos, onde cada linha/coluna será as linhas do arquivo, separados por ; (ponto-e-vírgula).

Quadro 24 - Listas de comunicação utilizadas pela farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

Documento / Relação	Características	Público Alvo	Conteúdo
Roubo e extravio	<ul style="list-style-type: none"> - Comunicação imediata e mandatória. - Comunicação feita pelo detentor ou distribuidor do medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de Saúde. - Pacientes. - SNVS 	<ul style="list-style-type: none"> - Relação de medicamentos furtados, roubados ou extraviados em relatórios anuais. - Dados de lote, quantitativos, empresa, produtos, n. boletim de ocorrência, local da ocorrência, n. Nota fiscal.

(ANVISA, 2015a)

Notas: SNVS = Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; RE = Resoluções Específicas; DOU = Diário Oficial da União; PDF = *Portable Document Format*; XML = *Extensible Mark-up Language*; CSV = *Comma Separated Values*.

(conclusão)

6.4 ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO (AIR) DAS PROPOSTAS DE TRANSPARÊNCIA REGULATÓRIA

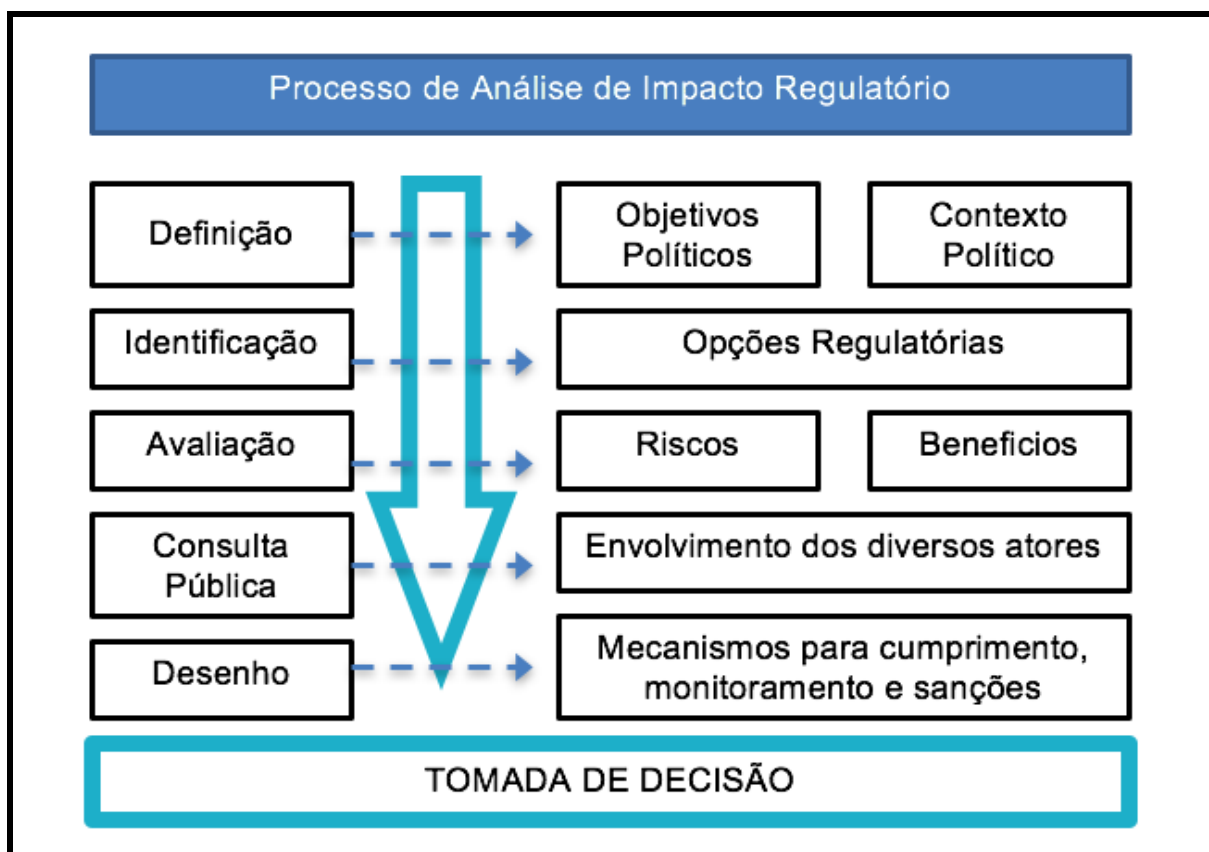
A análise de impacto regulatório das propostas de institucionalização de uma política de Transparência Regulatória baseia-se em indicadores e descritores sobre o setor regulado, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), o cidadão e a Anvisa. As ações e atividades aptas a serem instituídas na cadeia de controle dos medicamentos podem ser resumidas em duas principais abordagens: padronização documental e publicização ativa, com exame nos níveis 1 e 2, além de aspectos técnicos transversais.

Os impactos regulatórios das propostas de padronização e publicização proativa sobre os diversos segmentos e atores da cadeia de controle de dos medicamentos foram analisadas e ponderados. A Análise de Impacto Regulatório (AIR) pode ser considerada um conjunto de procedimentos que antecede e subsidia o processo de tomada de decisão, disponibilizando dados empíricos, a partir dos quais os tomadores de decisão podem avaliar as opções existentes e as possíveis consequências. Abrange desde a identificação e análise do problema a ser enfrentado e análise de alternativas existentes, até o procedimento de consulta pública e de tomada de decisão (ANVISA, 2015b).

Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (*Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD*)⁶⁹, a AIR é uma ferramenta chave para se obter informações detalhadas sobre o potencial efeito de medidas regulatórias, sejam elas novas ou em processo de revisão, em termos de custos, benefícios e efeitos. A adequada condução de AIR fortalece a capacidade dos reguladores em assegurar que os regulamentos sejam efetivos e eficientes (OECD, 2008).

A AIR, cujos resultados são uma sequência sistematizada de questionamentos direcionados, auxilia sobremaneira os reguladores no processo de tomada de decisão (vide Figura 15 - Processo de Análise de Impacto Regulatório) (OECD, 2008).

Figura 15 - Processo de Análise de Impacto Regulatório – 2017, com base no disposto na OECD.

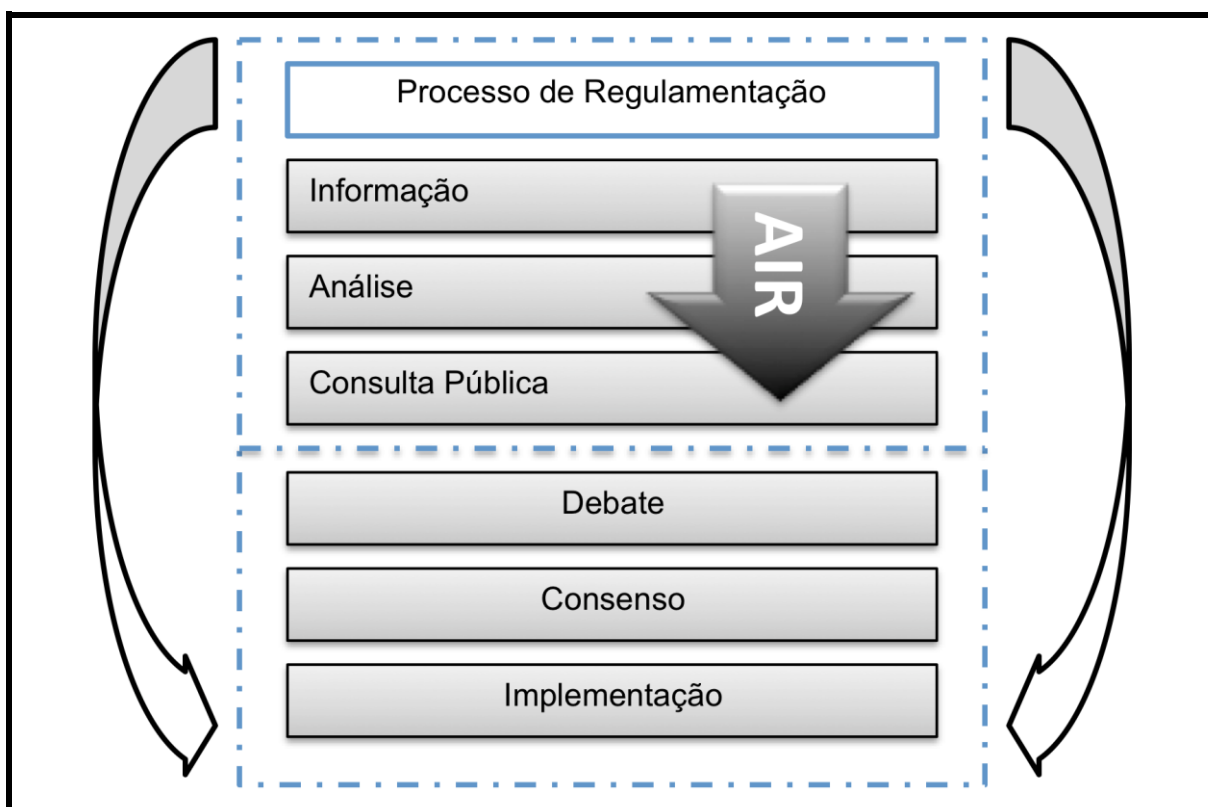


(OECD, 2008)

⁶⁹ A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) é uma organização internacional de 34 países que aceitam os princípios da democracia representativa e da economia de livre mercado, que procura fornecer uma plataforma para comparar políticas econômicas, solucionar problemas comuns e coordenar políticas domésticas e internacionais. A maioria dos membros da OCDE é composta por economias com um elevado PIB per capita e Índice de Desenvolvimento Humano e são considerados países desenvolvidos.

Os impactos econômicos estão entre os mais significativos nesta sistemática, e, tipicamente, devem ser considerados em todas as fases do ciclo normativo, desde a iniciativa até sua operacionalidade (vide Figura 16). Um processo sistêmico que preveja esta análise nas fases iniciais do ciclo regulamentar facilita a reflexão sobre importantes detalhes que devem ser levados em consideração quando da elaboração e implementação de um resolução, bem como de alternativas para enfrentamento à problemática originária (OECD, 2008).

Figura 16 – Processo de regulamentação, com base no disposto pela OECD - 2017



(OECD, 2008)

Nota: AIR = Análise de Impacto Regulatório.

A Anvisa, até meados de 2016, não incluía a participação dos agentes interessados no processo de AIR. A AIR vinha sendo realizada unicamente pela área responsável pela elaboração ou revisão da respectiva normativa. Apesar desta análise preliminar fornecer valiosos subsídios ao processo regulamentar. A AIR realizada somente pelo ente regulamentador possui diversos limitantes e vieses, e não é capaz

de cobrir todas as variáveis, complexidades e impactos de normativas sobre os diferentes atores.

Um processo de AIR somente será legitimado e eficiente se este estiver integrado nos procedimentos de consulta pública. A sistêmica admissão das visões e posições dos atores afetados tende a majorar a qualidade das AIR. O processo de consulta pública deve fornecer instrumentos para a AIR, de modo a fomentar a avaliação de viabilidade da proposta, assim como de alternativas, e da propensão e expectativa dos afetados em seguir tais requerimentos (OECD, 2008).

A AIR, além subsidiar o processo de tomada de decisão nas fases iniciais e finais da elaboração de uma normativa, pode ainda incluir uma avaliação pós normatização, ou seja, um monitoramento durante a fase operativa ou de implementação do regulamento, visando verificar se este produziu os efeitos esperados (OECD, 2008).

É importante destacar que a Análise de Impacto Regulatório durante a consulta pública pode direcionar a um enviesamento dos resultados. Esse risco de enviesamento pode ser minimizado pela segmentação dos dados conforme o perfil dos respondentes, ou mesmo por ponderação das respostas. A OECD define que (OECD, 2008):

O enviesamento de dados pode ainda ser detectado em sendo completamente transparente. Se os dados são fracos, a qualidade da AIR pode ser melhorada por uma exaustiva revisão externa. Quanto mais o processo for aberto, mais provável será a possibilidade de se evitar vieses. O sistema de AIR somente agregará valor se este aumentar a transparência e a participação no processo regulatório. O único modo de alcançar este objetivo é envolver o público extensivamente, para ajudar a assegurar que as decisões tomadas atualmente beneficiem a sociedade.

...

Pelo fortalecimento da transparência das decisões regulatórias e suas respectivas motivações, a AIR fortalece a credibilidade da atuação regulatória e eleva a confiança pública nas instituições regulatórias e nos tomadores de decisão.

Dentre os diversos elementos da Transparência Regulatória que contribuem para melhores práticas em AIR, podem ser destacados: consultas às partes interessadas, propostas em linguagem acessível, e disseminação do material regulatório por meios eletrônicos (OECD, 2005). Neste ponto, manifesta-se como desafio a difusão de informações em maneira clara e acessível para os públicos alvos. Quanto aos meios e processos de comunicação, existem dois principais aspectos que potencialmente impactariam na AIR: a comunicação interna, para assegurar coerência

e coordenação intraorganizacional, e a comunicação externa, para todos os atores envolvidos ou interessados (OECD, 2008).

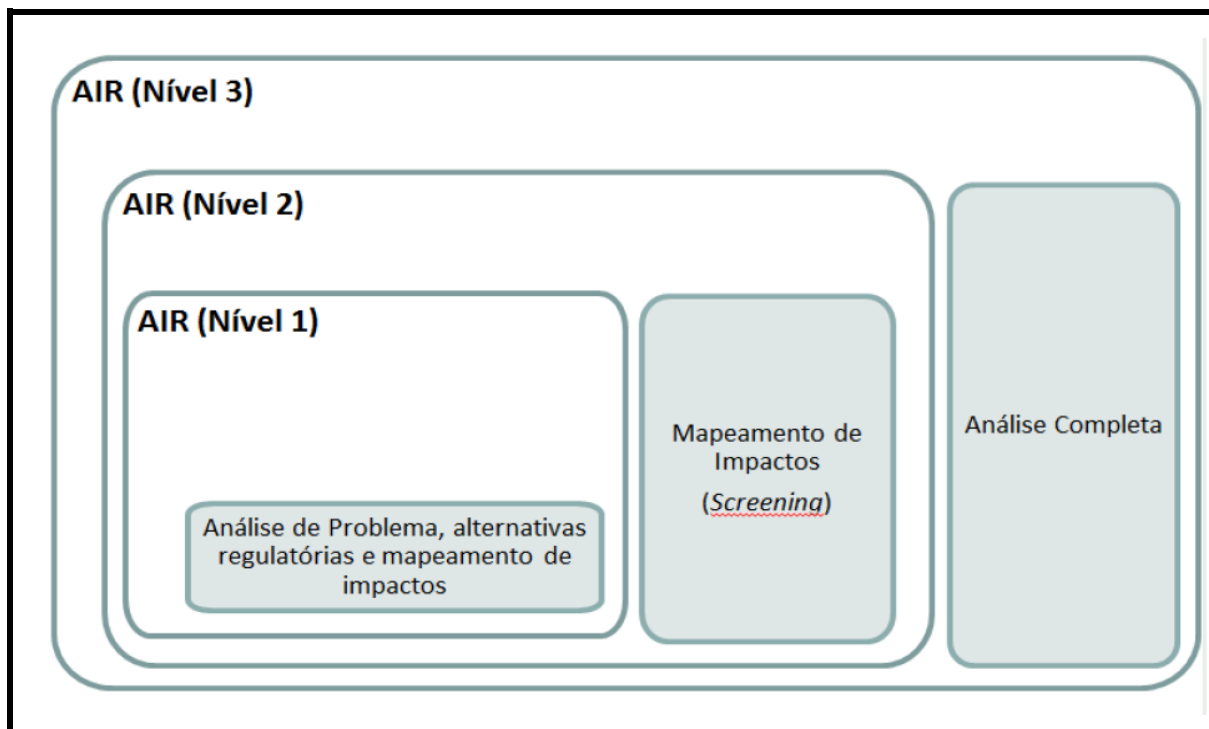
A AIR pode ser compreendida como um processo de gestão de riscos regulatórios com foco em resultados, orientado por princípios, ferramentas e mecanismos de transparência, participação e *accountability*. A AIR constitui procedimento sistematizado para coleta e análise de dados e informações destinados a subsidiar previamente o processo de tomada de decisão, promovendo racionalização administrativa e transparência processual da Agência (RAMALHO, 2009b).

São elementos básicos para AIR no âmbito da Agência (ANVISA, 2013a):

- I - descrição e análise do problema;
- II - especificação de competência para agir;
- III - indicação dos objetivos e dos resultados esperados com a medida proposta;
- IV - levantamento de experiências internacionais, quando existentes;
- V - identificação de grupos potencialmente afetados;
- VI - descrição e mensuração dos impactos, sempre que possível;
- VII - identificação e análise de vantagens e desvantagens da proposta escolhida;
- VIII - identificação dos principais atores interessados em conhecer e discutir a proposta;
- IX - previsão de meios para consulta e participação social;
- X - estabelecimento de metas e indicadores para acompanhamento dos resultados, quando cabível; e
- XI - identificação de eventuais alterações ou revogações de normas vigentes.

Os procedimentos de AIR podem ser adotados em três níveis diferenciados de análise, segundo complexidade e abrangência da matéria (Figura 17).

Figura 17 - Níveis de complexidade e abrangência da Análise de Impacto Regulatório (AIR) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017



(ANVISA, 2013a)

A AIR nível 1 constitui grau básico de análise a ser realizada pela área responsável pela elaboração da proposta e consiste no levantamento de dados e informações gerais acerca dos aspectos mais relevantes para tomada de decisão. A AIR nível 1 tem ênfase para coleta de dados e informações qualitativos, contidos em base de dados e documentos já disponíveis ou de fácil acesso no âmbito da Agência (SILVA, 2012; ANVISA, 2013a).

A AIR nível 2 constitui grau intermediário de análise e consiste no levantamento adicional de dados e informações relativas aos impactos potenciais de determinada proposta, à governança do processo regulatório e aos aspectos internacionais, econômicos, sociais e operacionais. Este nível de AIR dá ênfase à coleta e sistematização de dados qualitativos e quantitativos, bem como à busca adicional de dados primários ou secundários, conforme necessidade, complexidade e especificidade do caso em análise (ANVISA, 2013a).

A AIR nível 3 constitui grau avançado de análise, baseado em métodos quantitativos específicos, tais como análise custo-benefício, custo-eficácia e custo-efetividade. Este nível de análise se aplica aos casos em que determinada proposta

possa afetar significativamente a Administração Pública, os agentes econômicos ou demais atores da sociedade (ANVISA, 2013a).

A classificação do impacto sobre os agentes afetados permite a comparação de uma medida regulatória com o *Status Quo*⁷⁰, bem como permite a identificação dos principais elementos da proposta que oferecem impactos à sociedade e, desta maneira, pode indicar medidas de mitigação.

A análise de impacto regulatório das propostas de institucionalização de uma política de Transparência Regulatória baseia-se em indicadores e descritores sobre o setor regulado, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), o cidadão e a Anvisa. As ações e atividades aptas a serem instituídas na cadeia de controle dos medicamentos podem ser resumidas em duas principais abordagens: padronização documental e publicização ativa.

Os impactos para o setor regulado são captados por meio de quatro indicadores: custos administrativos relacionados à prestação de informações, custos administrativos relacionados ao exercício de atividades, custos relacionados à necessidade de infraestrutura e custos relacionados à necessidade de recursos humanos.

Os impactos para a Anvisa são captados por meio de cinco indicadores: despesas gerais de custeio, necessidade de infraestrutura de Tecnologia de Informação (TI), necessidade de estrutura física, custos com recursos humanos e impactos sobre a arrecadação da Anvisa.

Os impactos para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) são captados por meio de três indicadores: despesas gerais de custeio, necessidade de infraestrutura e custos com recursos humanos.

Os impactos para o cidadão são captados por meio de cinco indicadores: disponibilidade e variedade de produtos, bens e serviços; nível de informação e requisitos de qualidade/segurança dos produtos, bens e serviços; rotina dos cidadãos para ter acesso a produtos, bens e serviços; preços de produtos, bens e serviços para os cidadãos; e risco sanitário envolvido no acesso a produtos, bens e serviços.

Os impactos são classificados quanto à capacidade de: criar; ampliar; não alterar, diminuir ou eliminar fatores descritores dos respectivos impactos.

⁷⁰ A expressão *status quo* refere-se ao estado atual de uma situação. Representa a alternativa de “não agir” em uma situação regulatória.

6.4.1 Padronização Documental

A padronização documental aborda os processos de harmonização, ou seja, aqueles relacionados aos mecanismos de convergência regulatória de documentos regulatórios⁷¹; de informatização, que incorpora a adoção de sistemática de registro eletrônico ou submissão eletrônica; e estratificação, que consiste na separação de documentos regulatórios em linguagem e conteúdo adequados aos diversos públicos alvo.

Os modelos propostos orientam-se pela convergência regulatória e harmonização, e neste sentido, empresas multinacionais cujos processos de trabalho encontram-se em consonância com padrões internacionais, tais como os adotados pelos signatários da ICH ou Mercosul, reduzirão significativamente a necessidade de pessoas e/ou infraestrutura, uma vez que os relatórios já produzidos para as Agências das regiões referenciadas poderão ser utilizados de forma quase que automática para o mercado nacional (Anvisa).

A eliminação de etapas de transcrições, traduções e/ou reorganizações documentais tende a reduzir custos porventura envolvidos nestas etapas, além de aumentar a qualidade da informação, já que a supressão destes passos reduz a possibilidade de erros sistemáticos⁷².

Os modelos harmonizados e informatizados favorecem sobremaneira os processos de reconhecimento e colaboração entre entes reguladores. Adicionalmente, o compartilhamento de informações e dados seria positivamente e significativamente fomentado, o que direcionaria à supressão de trabalho sobreposto / duplicado e otimizaria os processos regulatórios ao buscar resultados mais eficientes e eficazes.

⁷¹ Documentos regulatórios são documentos que tratam ou possuem dados de natureza regulatória, tais como: regulamentos, relatórios, pareceres, guias, comunicados, dossiês, orientações técnicas, dentre outros.

⁷² Os erros sistemáticos resultam de fatores ligados às limitações dos aparelhos de medida, das técnicas utilizadas ou têm origem no próprio operador. Afetam os resultados sempre no mesmo sentido, sempre por excesso ou sempre por defeito e podem ser eliminados, na medida do possível, desde que se conheçam as suas causas, através de ação corretiva adequada.

O modelo de submissão eletrônica, em linguagem padronizada, permitirá que as empresas e a Anvisa reduzam a necessidade de infraestrutura física e recursos humanos para o gerenciamento e manutenção documental.

A estratificação pode resultar na emissão de diversos relatórios, que, por consequência, pode acarretar expansão de obrigações do setor regulado nacional na produção e guarda de documentação e informações. Entretanto, a documentação ora solicitada já faz parte do arcabouço técnico das empresas, havendo apenas incremento em sua organização, padronização e, porventura, análise. Considerando que os processos de estratificação já fazem parte das rotinas das empresas multinacionais, o procedimento não causaria impacto relevante.

Apesar de não haver previsão de incremento de novas obrigações de natureza regulatória em termos materiais, mas tão somente formais, ou seja, sem incremento de determinações que demandem ampliação significativa de infraestrutura física ou logística, a organização documental multifacetada exigirá significativo acréscimo de recursos humanos nas atividades de preparação, elaboração e adequação para as empresas nacionais/locais.

Para a Anvisa, a estratificação documental permitirá redução de custos e despesas com infraestrutura, especialmente de arquivo, uma vez que a proposta prevê a submissão eletrônica de toda a documentação. De igual maneira, reduzir-se-á a necessidade de recursos humanos nos processos de classificação documental para fins de atendimento a solicitações de acesso via LAI, assim como, agilizará o processo de análise, ao permitir que haja uma maior agilidade nos processos de avaliação, e, conseqüentemente, abertura de possibilidade de realocação de recursos humanos em outras áreas.

A estratificação direcionada conta com a participação ativa dos diversos Responsáveis Técnicos (RT) setoriais nos processos de redação, constituição e organização documental. Esta inserção técnica multisetorial agrega valor à cadeia de regulação à medida que direciona a um processo de responsabilização compartilhada. Este cenário de construção coletiva permitirá que a Anvisa simplifique e otimize os processos de análise, ampliando os instrumentos de respostas automáticas e implementação imediata.

A estratificação documental com adequação aos diversos públicos alvo permitirá a disponibilização de informações apropriadas às distintas necessidades dos diferentes públicos alvo (pacientes, prescritores, acadêmicos, reguladores, regulados,

etc.). Neste sentido, as informações terão mais utilidade e contribuirão para fomentar o uso racional de medicamentos, considerando a influência em diversos pontos da cadeia de distribuição dos medicamentos, incluindo a prescrição, dispensação e uso.

A preparação dos diversos relatórios sob responsabilidade dos agentes regulados contribuirá para uma avaliação criteriosa dos dados de natureza comercialmente confidencial ou sigilosa, ao reduzir os casos de liberação ilegítima, intencional ou não, de informações sensíveis.

6.4.2 Publicização Proativa

A divulgação proativa de informações tende a aliviar as demandas dos canais de comunicação da Anvisa com a sociedade, podendo resultar em redução nos tempos de resposta e melhoria da qualidade do atendimento. Apesar de não afetar as fontes de arrecadação da Anvisa, tais medidas direcionam pela redução da necessidade de serviços terceirizados responsáveis pelo Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC). De igual maneira, serviços terceirizados de manutenção, guarda e distribuição documental podem ser otimizados, considerando a adoção de sistemática de submissão eletrônica em substituição aos processos físicos.

A curto prazo, a ampliação da participação social pode resultar em auxílio ao SNVS no processo de fiscalização e controle das atividades desenvolvidas pelo setor regulado, todavia, a longo prazo, a inserção ativa da sociedade no processo de monitoramento tende a ampliar as demandas por investigações e fiscalizações aprofundadas.

A disponibilização de informações de estudos clínicos e processos produtivos aumenta a efetividade de estudos complementares, neste sentido, os novos estudos suprimirão etapas iniciais. Tal fato traduz-se em redução dos custos em desenvolvimento de novos produtos, aumento do volume de produtos e serviços no mercado e redução dos tempos necessários para ter acesso aos mesmos.

Medicamentos genéricos, em geral, já são de menor custo em decorrência de determinação legal e pela eliminação de custos com propaganda e marketing. Entretanto, a disponibilização de informações técnicas sobre fármacos e medicamentos facilitará a inserção de alternativas terapêuticas genéricas, que, por

força da ampliação da oferta, tendem a diminuir os preços dos produtos no mercado. Proporcionalmente, e conseqüentemente, ao favorecimento e fortalecimento das empresas de produtos genéricos, a publicização tende a afetar negativamente setores de medicamentos novos e inovadores pela simples introdução de concorrentes no mercado. Importante registrar que a produção e comercialização de medicamentos genéricos somente se dá após a expiração da patente do produto inovador.

Inicialmente, a publicização por si só não ocasionaria alteração dos requisitos de qualidade e segurança dos produtos, uma vez que esta ação abordaria tão somente etapas administrativas do processo regulatório, porém, a publicização permite que as informações sejam avaliadas não somente por analistas da Anvisa, mas pelos diversos atores envolvidos, desde pacientes a especialistas acadêmicos, ou mesmo por concorrentes do setor regulado. A possibilidade de escrutínio público pressiona para que as empresas farmacêuticas e centros de pesquisa elevem o grau de qualidade dos processos, produtos e serviços. Nessa linha, a abertura documental e a conseqüente possibilidade de múltiplas análises, em diferentes instâncias, convergem por diminuir a exposição da população a produtos com baixa qualidade, inseguros ou ineficazes, e assim reduzem o risco sanitário.

6.4.3 AIR nível 1

A seção a seguir foi composta por 17 indicadores que têm o objetivo de prospectar os possíveis impactos da proposta de regulação sobre o Setor Regulado, a ANVISA, o SNVS e o Cidadão. Cada indicador é composto por alguns descritores, os quais versam sobre possíveis cenários de impacto esperados, caso a proposta regulatória venha a ser implementada. O respondente, que neste caso foi o autor desta tese, deve assinalar o descritor que melhor prospecta o cenário esperado para cada um dos 17 indicadores, explicando o porquê da marcação no campo aberto logo abaixo. Caso haja dúvida quanto aos possíveis cenários descritos, poderão ser assinalados até 2 descritores para um mesmo indicador.

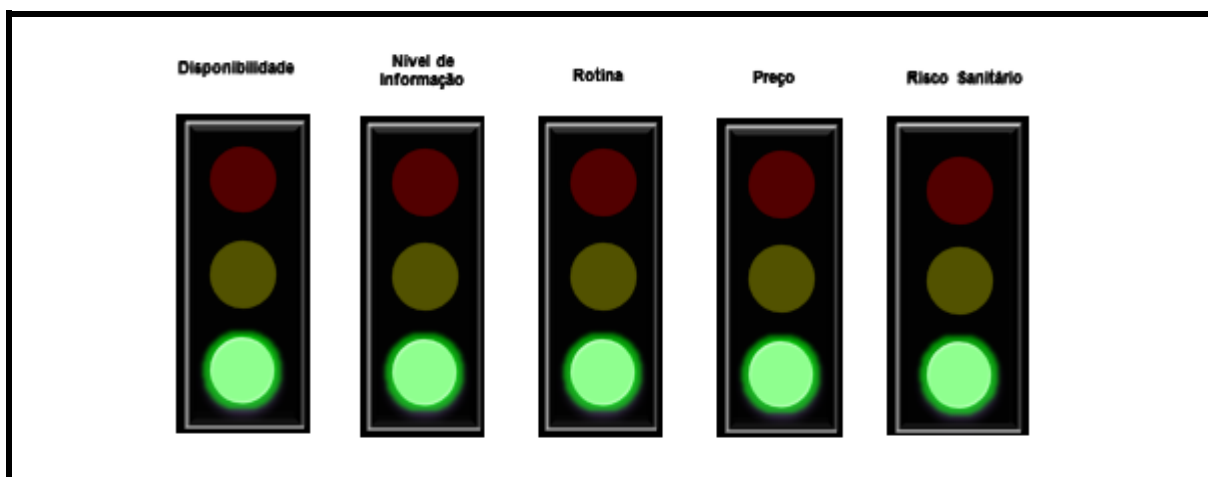
De forma geral, propostas de Transparência Regulatória voltadas à padronização documental e publicização proativa tem impacto positivo sobre o

cidadão, conforme pode ser visto no Quadro 25 - Levantamento de impactos da padronização documental sobre o cidadão, e nas Figura 18 e Figura 19.

Quadro 25 - Levantamento de impactos da padronização documental sobre o cidadão - 2017

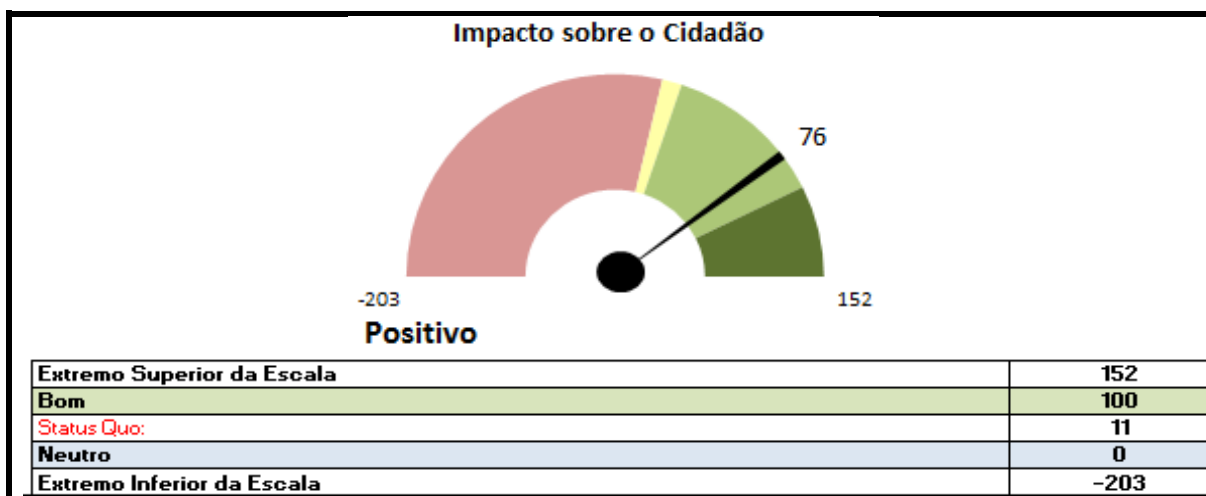
Indicadores	Descritores
Disponibilidade	Cria/amplia a disponibilidade e variedade de novos bens e serviços
Informação	Aumenta o nível de informação qualificada e os requisitos de qualidade e segurança sobre os bens e serviços
Risco Sanitário	Diminui/Elimina a exposição da população a evento danoso catastrófico
Preços	Tem potencial para reduzir os preços de produtos, bens e serviços
Rotina	Altera a rotina, diminuindo o tempo necessário para ter acesso a bens e serviços e aumenta o bem-estar dos cidadãos

Figura 18 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para os cidadãos - 2017



Notas: A cor verde indica que não há impacto ou que o impacto é positivo; a cor amarela indica que o impacto é negativo tolerável; e a cor vermelha que o impacto é negativo.

Figura 19 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre os cidadãos - 2017



Legenda: Vermelho = Impacto negativo: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado e espera-se que este ofereça resistência à proposta; Amarelo = Impacto negativo tolerável: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado, porém, espera-se que este não ofereça resistência à proposta; Verde Claro = Não há impacto: A proposta não apresenta impacto sobre o agente avaliado, e espera-se que este seja indiferente à proposta; Vermelho Escuro = Impacto positivo: A proposta tem potencial para apresentar impactos positivos para o agente avaliado, e espera-se que este apoie a proposta.

De maneira oposta, propostas de Transparência Regulatória voltadas à padronização documental e publicização tem impacto negativo sobre o setor regulado, conforme pode ser visto no Quadro 26 - Levantamento de impactos sobre o Setor Regulado, e nas Figura 20 e Figura 21, assim como sobre a Anvisa, conforme Quadro 27 - Levantamento de impactos sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017, e nas Figura 22 e Figura 23.

Quadro 26 - Levantamento de impactos sobre o Setor Regulado - 2017

Indicadores	Descritores
Prestação de Informações	Cria obrigações relacionadas à produção, guarda, conservação e/ou envio de informações à autoridade sanitária
Obrigações para Exercício de Atividades	Cria novas obrigações relacionadas ao exercício de atividades, as quais obtém resposta automática da Anvisa
Infraestrutura	Não altera a necessidade de infraestrutura
Recursos Humanos	Aumenta/cria a necessidade de alocação de RH, exigindo treinamento ou capacitação dos funcionários para o cumprimento da regulamentação, não exigindo ampliação do quadro de empregados.

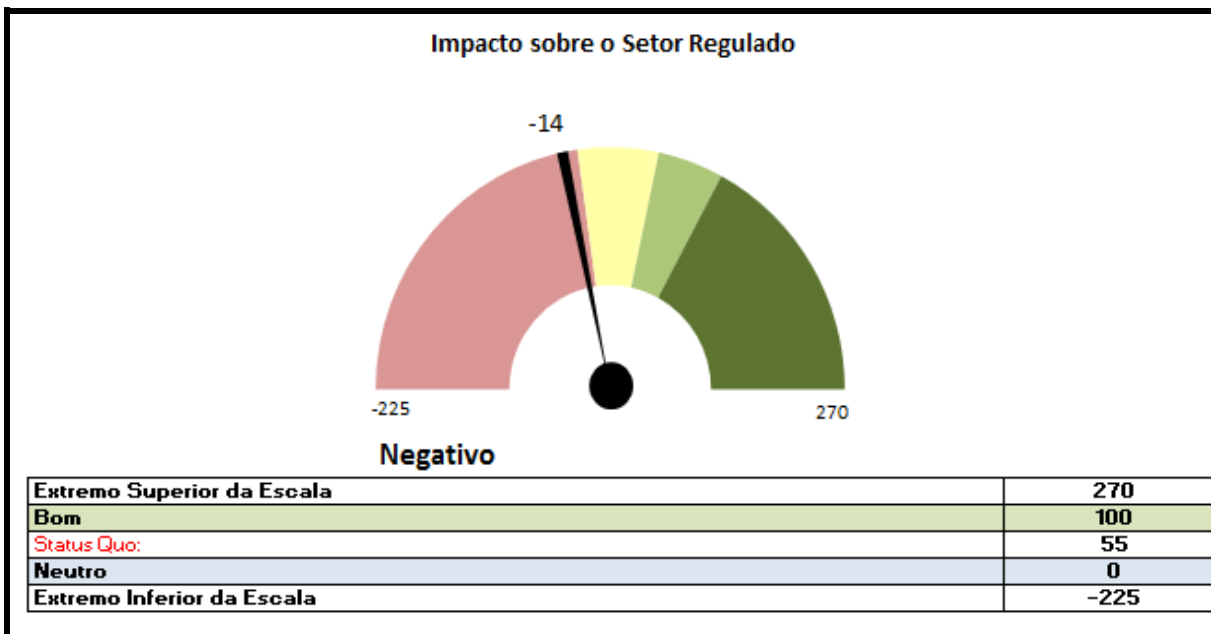
Nota: Os descritores e indicadores estão relacionados a custos operacionais.

Figura 20 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para o setor regulado - 2017



Legenda: A cor verde indica que não há impacto ou que o impacto é positivo; a cor amarela indica que o impacto é negativo tolerável; e a cor vermelha que o impacto é negativo

Figura 21 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre o setor regulado - 2017



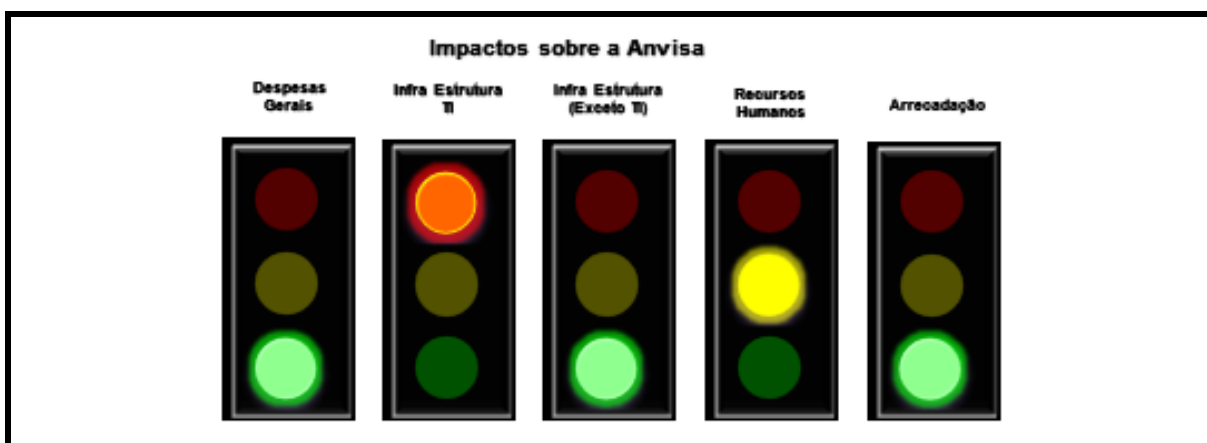
Legenda: Vermelho = Impacto negativo: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado e espera-se que este ofereça resistência à proposta; Amarelo = Impacto negativo tolerável: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado, porém, espera-se que este não ofereça resistência à proposta; Verde Claro = Não há impacto: A proposta não apresenta impacto sobre o agente avaliado, e espera-se que este seja indiferente à proposta; Vermelho Escuro = Impacto positivo: A proposta tem potencial para apresentar impactos positivos para o agente avaliado, e espera-se que este apoie a proposta.

Quadro 27 - Levantamento de impactos sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017

Indicadores	Descritores
Despesas de custeios	Reduz as despesas com diárias, passagens e/ou despesas de custeio.
Infraestrutura de TI	Há tendência de aumentar a necessidade de infraestrutura TI (Software, hardware, ou qualquer outra estrutura diretamente relacionada a TI).
Infraestrutura	Não há tendência de alterar a necessidade de infraestrutura física (exceto TI).
Arrecadação	Não há tendência de alterar a arrecadação de taxas.
Recursos Humanos	Aumenta a necessidade de RH para as atividades relacionadas a fiscalização e monitoramento das ações decorrentes da regulação, não exigindo expansão do número de servidores.

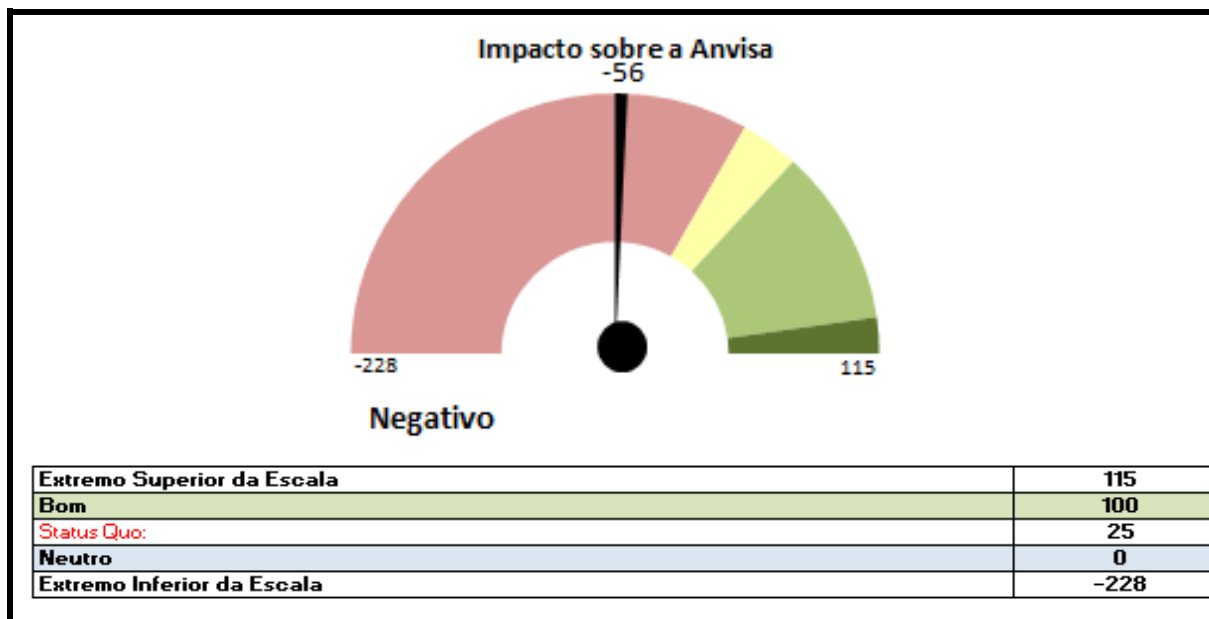
Nota: Os descritores e indicadores estão relacionados a custos operacionais.

Figura 22 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017



Legenda: A cor verde indica que não há impacto ou que o impacto é positivo; a cor amarela indica que o impacto é negativo tolerável; e a cor vermelha que o impacto é negativo.

Figura 23 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017



Legenda: Vermelho = Impacto negativo: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado e espera-se que este ofereça resistência à proposta; Amarelo = Impacto negativo tolerável: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado, porém, espera-se que este não ofereça resistência à proposta; Verde Claro = Não há impacto: A proposta não apresenta impacto sobre o agente avaliado, e espera-se que este seja indiferente à proposta; Vermelho Escuro = Impacto positivo: A proposta tem potencial para apresentar impactos positivos para o agente avaliado, e espera-se que este apoie a proposta

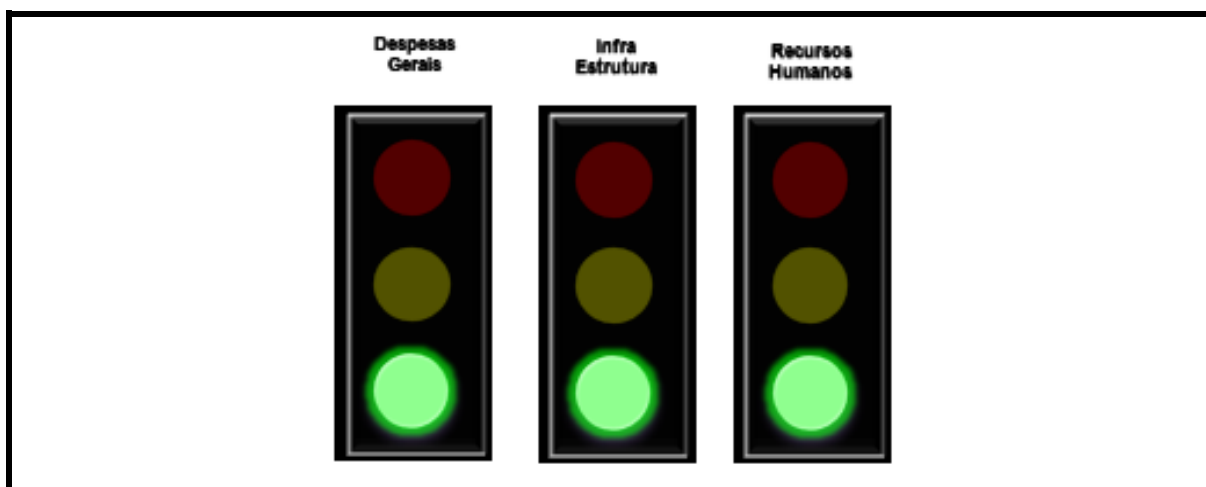
A avaliação não demonstrou impacto sobre as ações do SNVS, vide Quadro 28, e Figura 24 e Figura 25.

Quadro 28 - Levantamento de impactos sobre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) - 2017

Indicadores	Descritores
Despesas de custeios	Não há tendência de alterar as despesas com diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros, e gastos com obras de conservação e adaptação de bens imóveis.
Infraestrutura	Não altera a necessidade de infraestrutura específica para atendimento do regulamento.
Recursos Humanos	Não altera a necessidade de alocação de RH no desenvolvimento de atividades relacionadas à fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação.

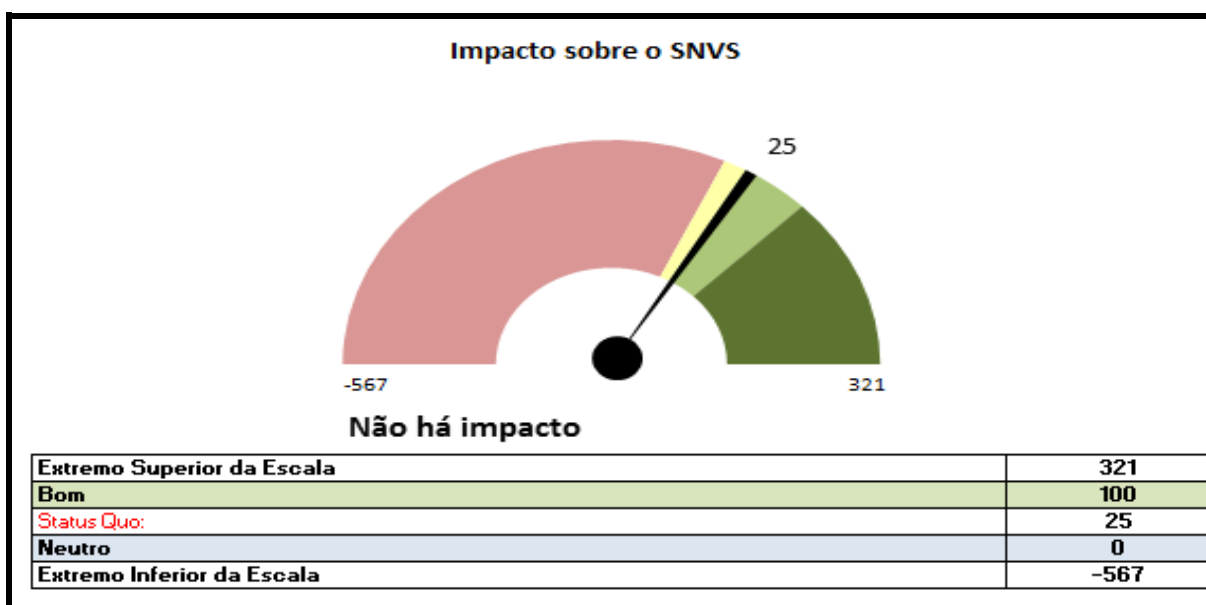
Nota: Os descritores e indicadores estão relacionados a custos operacionais.

Figura 24 - Semáforos que representam o consolidado dos impactos por indicador para o setor regulado - 2017



Legenda: A cor verde indica que não há impacto ou que o impacto é positivo; a cor amarela indica que o impacto é negativo tolerável; e a cor vermelha que o impacto é negativo.

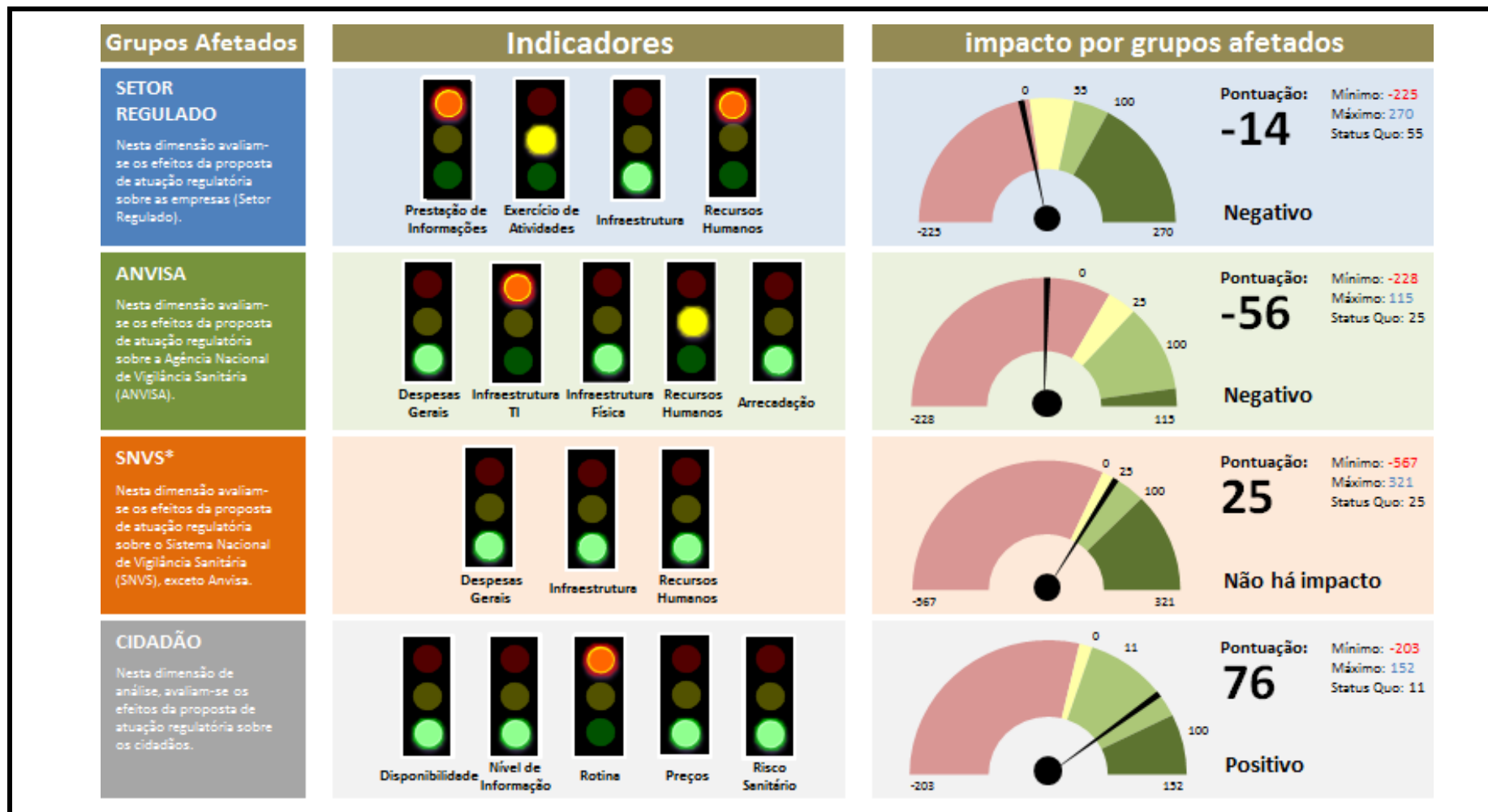
Figura 25 - Representação gráfica do impacto total da proposta sobre o Setor Regulado - 2017



Legenda: Vermelho = Impacto negativo: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado e espera-se que este ofereça resistência à proposta; Amarelo = Impacto negativo tolerável: A proposta tem potencial para apresentar impactos negativos para o agente avaliado, porém, espera-se que este não ofereça resistência à proposta; Verde Claro = Não há impacto: A proposta não apresenta impacto sobre o agente avaliado, e espera-se que este seja indiferente à proposta; Vermelho Escuro = Impacto positivo: A proposta tem potencial para apresentar impactos positivos para o agente avaliado, e espera-se que este apoie a proposta.

Sinteticamente, a AIR 1 identificou os seguintes impactos nos grupos avaliados (Figura 26 - Painel de impactos sobre o setor regulado, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e Cidadão).

Figura 26 - Painel de impactos sobre o setor regulado, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e Cidadão - 2017



A sistemática utilizada para avaliação de AIR prevê ainda que uma avaliação qualitativa considere as consequências sobre grupos considerados sensíveis, tais como: SUS, Micro e pequenas empresas, populações vulneráveis, outros órgãos da administração pública, comércio exterior, meio ambiente, dentre outros.

Uma vez externalizados os detalhes e a realidade do processo de avaliação e controle sanitário do ciclo de vida dos medicamentos, e das condições sanitárias referentes, é possível que a circulação internacional dos produtos seja positivamente beneficiada. Uma vez que os controles adotados pelo Brasil sejam considerados rígidos mundo afora, há uma tendência ao fortalecimento da confiança dos produtos nacionais no mercado internacional. Por outro lado, caso os métodos utilizados pela Anvisa não reflitam confiança, o comércio exterior dos produtos poderá ser negativamente afetado.

O processo de Transparência Regulatória, mediante a publicização proativa e padronização documental, tende a aumentar a disponibilidade de medicamentos e IFAs no mercado nacional, o que implica em redução de preços, e resulta em ampliação do acesso, além de fomentar a inserção de novas opções terapêuticas para grupos vulneráveis, tais como: portadores de doenças raras, doenças negligenciadas ou populações indígenas.

A abertura de informações e dados, à medida que encurta, clarificam e pavimentam os caminhos de desenvolvimento de novas opções terapêuticas, facilitam ainda o processo inserção no mercado de micro e pequenas empresas, cujas capacidades de investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) são limitadas. De igual maneira, esse favorecimento à ampliação da disponibilidade e, mormente, do acesso a produtos de qualidade, decorrentes de expansão de conhecimentos públicos, fortalecem sobremaneira os sistemas públicos (SUS) e privados de saúde.

Considerando o vácuo normativo referente a abordagens de transparência em âmbito regulatório, tais medidas direcionam e fomentam o desenvolvimento de políticas similares em outras áreas de atuação regulatória, tais como: regulação econômica⁷³, de transportes⁷⁴, previdenciária e Securitária⁷⁵, recursos naturais e

⁷³ Comissão de Valores Mobiliários (CVM), Banco Central (Bancên).

⁷⁴ Agência Nacional de Transportes Aquaviários (Antaq), Agência Nacional de Transportes Terrestres (ANTT), Agência Nacional de Aviação Civil (Anac)

⁷⁵ Superintendência Nacional de Previdência Complementar (Previc), Superintendência de Seguros Privados (Susep), Agência Nacional de Saúde (ANS)

energéticos⁷⁶ e comunicações⁷⁷, impactando positivamente na institucionalização de práticas regulatórias modernas, eficientes e robustas.

6.4.4 AIR nível 2

A AIR nível 2 consiste no mapeamento dos impactos significativos que uma determinada ação regulatória pode ter (*screening*), realizado a partir de uma abordagem abrangente e critérios previamente estabelecidos, segundo as particularidades e necessidades institucionais. Trata-se de uma análise padronizada por meio de um questionário destinado a identificar e avaliar os impactos potenciais sobre a governança, bem como os internacionais, econômicos, sociais e operacionais.

Ao passo que a inserção dos diversos atores no processo de controle regulatório implica em benefícios e vantagens diversas, tal abordagem amplia a responsabilidade, destes mesmos atores, pelos produtos aprovados e comercializados.

É importante destacar que apesar das melhores práticas para a condução de AIR incluírem a definição de elementos-chave a serem considerados, não existe um único modelo “correto” para a implementação de sistemas de AIR. O caminho mais apropriado para alterações regulatórias depende das características políticas, culturais e sociais de cada país (OECD, 2005).

A despeito da sistemática adotada neste estudo possuir métricas objetivas e potencialmente aptas a cobrir diferentes contextos situacionais, o detalhamento de potenciais impactos sobre subgrupos de atores faz-se importante. Foi verificado que os impactos regulatórios se distinguem entre agentes do setor regulado nacional e internacional, assim como, com relação ao segmento de atuação das empresas (produtos inovadores ou genéricos).

O cidadão também não pode ser entendido como um ente único; pacientes, cidadãos leigos e cidadãos habilitados (profissionais de saúde e acadêmicos) reagem de distintas maneiras às mudanças regulatórias. De igual maneira, o impacto sobre

⁷⁶ Agência Nacional de Águas (ANA), Agência Nacional de Mineração (ANM), Agência Nacional de Energia Elétrica (Aneel), Agência Nacional do Petróleo (ANP)

⁷⁷ Agência Nacional de Cinema (Ancine), Agência Nacional de Telecomunicações (Anatel)

os agentes reguladores (Anvisa e SNVS) não considera significativos aspectos sobre autoridades reguladoras internacionais.

Diante do exposto, os diversos impactos, positivos, toleráveis ou negativos, causados por ações de Transparência Regulatória são sistematizados no Quadro 29.

Quadro 29 – Análise de Impacto Regulatório (AIR) de ações de Transparência Regulatória propostas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017

Ação	Segmento	Impacto	Classificação
Padronização documental	Setor Regulado multinacional	Redução de custos em adaptações, traduções e transcrições	Positivo
		Redução de erros sistemáticos e imprecisões	Positivo
		Aumento da qualidade e consistência das informações	Positivo
		Diminuição da necessidade de infraestrutura física e recursos humanos para o gerenciamento documental	Positivo
		Redução de casos de quebra de confidencialidade e sigilo	Positivo
	Setor Regulado nacional / local	Expansão do mercado de atuação	Positivo
		Aumento de obrigações para produção de novos documentos	Tolerável
		Aumento de necessidade de recursos humanos	Tolerável
		Redução de casos de quebra de confidencialidade e sigilo	Positivo
	Outras Agências Reguladoras	Redução de trabalho duplicado	Positivo
Aumento de ações de reconhecimento, colaboração, cooperação e compartilhamento de informações interagências		Positivo	

(continua)

Quadro 29 – Análise de Impacto Regulatório (AIR) de ações de Transparência Regulatória propostas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017

Ação	Segmento	Impacto	Classificação
	Anvisa	Redução nos tempos de análise	Positivo
		Redução das despesas com serviços terceirizados	Positivo
		Redução dos tempos de resposta	Positivo
		Expansão dos processos de convergência regulatória e harmonização internacional	Positivo
		Aumento de petições de implementação imediata (simplificação)	Positivo
		Aumento do volume de informações recebidas	Tolerável
		Redução dos casos de liberação ilegítima de informações confidenciais ou sigilosas	Positivo
	Cidadão	Aumento da disponibilidade de informações úteis	Positivo
		Ampliação do uso racional de medicamentos	Positivo
Publicização ativa	Setor Regulado - Inovadores	Aumento de concorrência	Tolerável
	Setor Regulado - Genéricos	Aumento da facilidade de desenvolvimento de novos produtos	Positivo
		Redução das etapas de desenvolvimento clínico	Positivo
	Cidadão / Paciente	Aumento da disponibilidade, variedade e qualidade de produtos e serviços	Positivo
		Redução dos custos dos medicamentos	Positivo
		Redução nos tempos de análise	Positivo
		Redução nos tempos de resposta nos Serviços de Atendimento ao Consumidor (SAC)	Positivo
		Aumento de informações técnicas e científicas dos produtos e serviços.	Positivo

(continuação)

Quadro 29 – Análise de Impacto Regulatório (AIR) de ações de Transparência Regulatória propostas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - 2017

Ação	Segmento	Impacto	Classificação
	Profissional de saúde e acadêmicos	Diminuição das Demandas de SAC	Positivo
	Geral	Aumento da responsabilização sobre os produtos e serviços disponibilizados	Tolerável
		Redução do risco sanitário	Positivo
	Anvisa	Redução de recursos humanos nos processos de classificação e atendimento aos requerimentos de acesso à informação	Positivo
	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)	Redução da demanda de ações de controle e monitoramento em curto prazo	Positivo
		Aumento da demanda de ações de controle e monitoramento em longo prazo	Tolerável

(conclusão)

Ademais aos prováveis impactos regulatórios analisados, diversos aspectos técnicos transversais merecem destaque em um processo de avaliação pormenorizada e densa.

6.4.5 Aspectos Técnicos

O processo de estruturação documental é importante para que as informações possam ser publicizadas de forma clara, segura, de forma proativa e facilmente acessíveis. O modo como as informações estão formatadas e como serão publicizadas são aspectos técnicos essenciais para que o processo de classificação documental quanto à confidencialidade comercial e pessoal sejam asseguradas de maneira a preservar e conciliar o direito ao acesso às informações com a demais garantias e prerrogativas legais, das empresas e das pessoas física.

6.4.5.1. Formatação de Dados

Um dos itens referentes ao processo de publicização de dados consiste no formato da documentação. A documentação deverá ter seu formato harmonizado entre os patrocinadores, de forma a permitir efetividade no processo de Transparência Regulatória, assegurando a possibilidade de acessar, ler, baixar, arquivar, analisar, pesquisar e transferir os dados.

Apesar de não haver universalidade de entendimento, o uso de formatos com fonte aberta (*open source*), sem exclusividade (não necessariamente grátis), atenderia aos propósitos de uma política de transparência e abertura governamental inclusiva, tais como: PDF (*Portable Document Format*) e XML (*Extensible Mark-up Language*). Estes formatos são de custo acessível e mundialmente aceitos, devendo assegurar a possibilidade plena de replicação das análises previamente realizadas. Estes padrões são os utilizados em importantes bases de dados como Eudra-CT, EU-CTR, Clinicaltrial.gov e ICTRP (*WHO's International Clinical Trials registry Platform*) (EGGER *et al.*, 2013).

Dados brutos referentes a avaliações primárias, tais como, raios-X, documentos digitizados, ou mesmo relatórios emitidos a partir de programas privados, como o SAS®, podem ter formatos cujo manuseio imponham inviabilidades práticas, especialmente quanto ao transporte ou capacidade de armazenamento.

Algumas instituições internacionais, como CDISC (*Clinical Data Interchange Standards Consortium*) (CDISC, 2015), trabalham em formatos padronizados, como SDTM (*Study Data Tabulation Model*) para tabulação de dados, ADaM (*Analysis Dataset Model*) para base de dados e XML para metadados (EMA, 2013c; FLETCHER *et al.*, 2013). Abordagens cooperativas entre organizações de grande permeabilidade, tais como Comitê Europeu para Padronização (*European Committee for Standardization - CEN*) (CEN, 2015) e ISO (*International Standardization Organization*) (ISO, 2015), deveriam ser incentivadas, frisando que a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) integra esta última (ABNT, 2015).

A ICH (*International Conference on Harmonisation*), organização que busca harmonização dos requerimentos técnicos para registro de produtos farmacêuticos de uso humano, integrada por Europa, Japão e Estados Unidos da América (EUA), (ICH, 2004a) reafirma a necessidade de adequação dos relatórios a uma série de

requerimentos, em especial que os relatórios sejam abertos e permitam a reanálise completa dos dados. Em março de 2013, a ICH colocou em teste um projeto piloto para avaliação da receptividade aos padrões selecionados, e, após adequações, a primeira versão harmonizada foi colocada em consulta pública no segundo trimestre de 2015 (ICH, 2015).

O ICH posicionou-se pela adoção dos padrões ISO estabelecidos internacionalmente para Identificação de Produtos Médicos (*IDentification of Medicinal Products* - IDMP), em termos de elementos, formatação e terminologia, buscando harmonização na classificação, recuperação, apresentação, avaliação e análise risco/benefício, comunicação e intercâmbio eletrônico de informações de produtos médicos e em farmacovigilância, aplicáveis a todos os atores envolvidos na cadeia de controle dos medicamentos, assegurando a interoperabilidade dos dados em todas as direções.

Os guias ISO abrangem insumos (ISO 11238) (ISO, 2012b); medicamentos, apresentações, rotas de administração e embalagem (ISO 11239) (ISO, 2012a); unidades de medidas (ISO 11240) (ISO, 2012e); informações de produtos farmacêuticos (ISO 11616) (ISO, 2012d); e informações de produtos médicos (ISO 11615) (ISO, 2012c). Os padrões estabelecidos pela ISO estão alinhados com os recursos do Instituto Nacional Americano de Padrões (*American National Standards Institute* – ANSI) e da HL7 (*Health Level Seven International*) (HL7, 2016), organização internacional de normatização e padronização de dados relacionados à saúde. As guias ISO alinham-se ainda com as guias ICH M1 (ICH, 2016c), M2 (ICH, 2016a) e E2B(R3) (FDA, 2014c; EMA, 2015j).

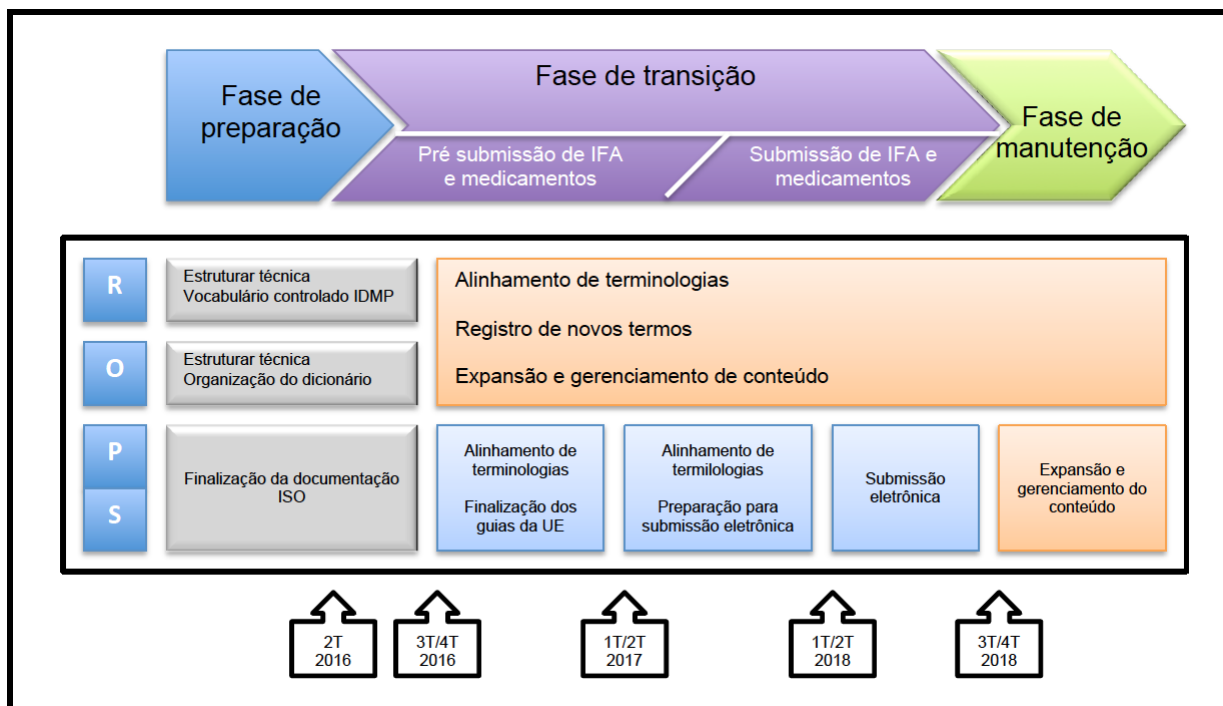
O roteiro adotado pela EMA foi o Gerenciamento de Dados Mestres (*Master Data Management* - MDM), baseado em 4 pilares dos processos regulatórios: Insumos, Medicamentos, Organização⁷⁸ e Referenciais⁷⁹ (*Substance, Product, Organisation and Referential* - SPOR) (EMA, 2015f, 2015a). O processo de implantação da nova sistemática foi segmentado em 3 etapas (preparação, transição e manutenção) (EMA, 2016c), e está sendo conduzido por uma força tarefa

⁷⁸ Organização: Dados organizacionais, por exemplo, dados administrativos o setor regulado, da Autoridade Reguladora e das pessoas relacionadas a estas organizações.

⁷⁹ Referenciais: Listas de dados que asseguram consistência as Dados Mestres, por exemplo, listas de códigos de países, de códigos de embalagem e códigos de pesagem; lista de rotas de administração, assim como listas de nomenclatura como MedDRA, dentre outras.

multisetorial com 63 membros⁸⁰ (EMA, 2015p), e com previsão de conclusão dos trabalhos ao fim de 2018 (EMA, 2016d) (Vide Figura 27).

Figura 27 - Cronograma de implantação do Plano Mestre de identificação de produtos médicos na Agência Europeia de Medicamentos (EMA) - 2017



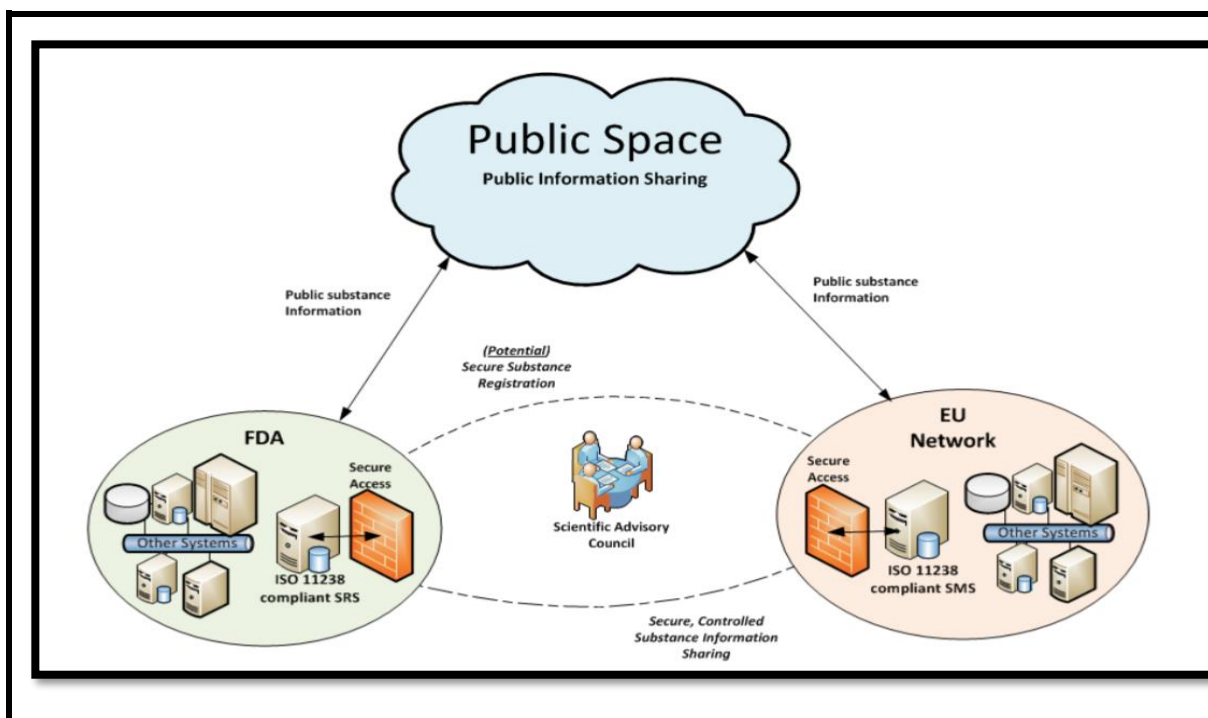
(EMA, 2016d)

Notas: SPOR = *Substance, Product, Organisation and Referential*, IFA = Insumo Farmacêutico Ativo
T = Trimestre, EMA = *European Medicines Agency*, ISO = *International Standard Organization*, IDMP = *IDentification of Medical Products*

O processo de padronização busca, em última instância, promover a interoperabilidade de dados de forma a fomentar a Transparência Regulatória, via abertura e compartilhamento de informações de forma perspicaz e segura. A Figura 28 (PERKINS, 2016) ilustra derivados da adoção de formatos eletrônicos uniformes.

80 60 membros: 23 Reguladores (NCA, EC e EDQM), 24 do Setor Regulado (associações industriais), 6 da EMA e 10 de Interessados (representantes de empresas de softwares, de listas terminológicas ou de provedores de bases de dados.).

Figura 28 - Modelo de compartilhamento de informações na Agência reguladora de medicamentos americana (FDA) e europeia (EMA) - 2017



(PERKINS, 2016)

Notas: EMA = European Medicines Agency, FDA = Food and Drugs Administration

A trajetória da informatização dos processos submetidos à Anvisa ainda é incipiente e sem uma orientação sedimentada. A partir da definição do padrão a ser utilizado, espera-se que seu uso deva ser recomendável por um período de transição, tornando-se mandatório posteriormente para todas as novas submissões. Para os produtos já registrados, recomenda-se a adoção de um processo de adequação paulatina. A fase de Renovação, que acontece de forma regular para todos os produtos, pode ser considerada uma boa oportunidade para sistematização e adequação dos processos e dossiês já submetidos a Anvisa.

A RDC 20, de 04 de abril de 2013, determinou que todos os registros de medicamentos novos devem ser elaborados por meio eletrônico (ANVISA, 2013f). Neste contexto, a definição dos formatos interfere diretamente sobre o ambiente regulatório nacional, considerando que a Anvisa está em processo de informatização dos processos de registro. Soma-se a este fato, a recente (10/2016) aprovação do ingresso da Anvisa na ICH como membro (ANVISA, 2016g; ICH, 2016b).

Apesar de não haver uma clara orientação institucional quanto a padrões e/ou perspectivas de informatização de processos, iniciativas isoladas foram desenvolvidas

ao longo do tempo. Como exemplo, os estudos de BD/BE e equivalência farmacêutica conduzidos no Brasil, os quais são submetidos eletronicamente desde setembro de 2008, conforme determinou a RDC n. 34/2008 (ANVISA, 2008f), havendo expansão para os estudos conduzidos no exterior a partir de junho de 2013 (ANVISA, 2013b). O SINEB, sistema de informações de estudos de Equivalência e BD/BE, é abastecido com informações em formato PDF e Excel® (ANVISA, 2014k), entretanto, apesar da exitosa experiência, o sistema não prevê mecanismos de consulta à base de dados por público externo. Adicionalmente, o sistema não adotou sistemática de classificação documental quando da sua estruturação, resultando em limitações quanto às possibilidades de compartilhamento.

6.4.5.2. Sigilo

O sigilo diz respeito a informações e dados referentes a pessoas físicas envolvidas direta ou indiretamente na cadeia de controle dos medicamentos. Tais informações podem constar, principalmente, nas etapas de desenvolvimento e pós-mercado. No desenvolvimento diz respeito especialmente aos voluntários de pesquisa, e na etapa de pós-mercado, aos relatos de Reações adversas.

A proteção ao sigilo dos voluntários das pesquisas emerge como princípio nuclear do processo de publicização de dados da etapa de desenvolvimento, considerando o caráter privado de tais dados. A identificação dos voluntários pode resultar em estigmatização ou mesmo discriminação dos mesmos, especialmente nos casos de estudos com pacientes (portadores de patologias específicas ou raras).

Os sujeitos de pesquisa, regra geral, são codificados quando da adesão dos mesmos aos protocolos. Os métodos de codificação são definidos por cada centro de pesquisa, não havendo um método padronizado pela Anvisa ou por outras Autoridades Reguladoras pesquisadas. Em geral, o processo de codificação utiliza mesclas de iniciais, datas de nascimento e sexo. Hrynaszkiewicz definiu um padrão mínimo de codificação dos sujeitos que poderia ser aplicado aos estudos clínicos (pré ou pós-mercado) (HRYNASZKIEWICZ *et al.*, 2010).

É importante registrar que os relatórios dos estudos e dados necessários à concessão ou manutenção registro sanitário não requerem a identificação dos sujeitos

das pesquisas. Os documentos com identificação pessoal de voluntários, tais como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), não são requeridos pela Anvisa; contudo, devem ser mantidos junto aos arquivos brutos dos estudos.

Informações profissionais dos responsáveis pelos estudos não possuem caráter confidencial, e não somente podem, como devem ser divulgados. Contudo, nomes dos membros dos comitês de ética não devem ser divulgados, considerando que pode resultar em aversão dos cidadãos a participar dos comitês de ética ou afetar suas decisões como membros. Entende-se que as informações e dados de funcionários dos centros de pesquisa e das companhias farmacêuticas não agregariam valor para a saúde pública, assim sendo, não requerem divulgação.

Em 2014 a Comunidade Europeia alterou a normativa que regula produtos para saúde adicionando a seguinte emenda (EP, 2014):

Para efeitos do presente regulamento, em geral, os dados incluídos em relatórios de estudos clínicos não devem ser considerados comercialmente confidenciais, uma vez que o registro tenha sido concedido, o processo de tomada de decisão sobre o pedido de registro tenha sido concluído, ou um pedido de registro tenha sido retirada. Além disso, as principais características do ensaio clínico, a conclusão sobre a Parte I e a decisão sobre a autorização do ensaio clínico, modificações substanciais do protocolo, e os resultados de ensaios clínicos, incluindo razões para suspensão temporária e cessação antecipada, em geral, não devem ser considerados confidenciais.

Com relação à etapa pós-mercado, as notificações de eventos adversos e queixas técnicas possuem potencial para identificação de paciente, usuários e notificadores especialmente daquelas cujas enfermidades são raras ou regionalizadas. Além da necessidade de proteção da confidencialidade pessoal, a confidencialidade comercial tem papel de destaque.

6.4.5.3. Direito Patentário

Patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação (INPI, 2014). Com este direito, o inventor ou o detentor da patente tem o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar a venda, vender ou importar produto

objeto de sua patente e/ ou processo ou produto obtido diretamente por processo por ele patenteado. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente (INPI, 2014). No Brasil, pode ser depositado pedido de patente relativo às substâncias, matérias ou produtos obtidos por meios ou processos químicos e as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação, e estes pedidos vigorarão pelo prazo de até 20 anos (BRASIL, 1996).

É argumentado que a publicização feriria os direitos de proteção patentária (PHRMA, 2013; EMA, 2014b); contudo, pode ser verificado que a simples publicização não teria o condão de ferir tais dispositivos, podendo haver, no entanto, expansão aos prolongamentos patentários, tais como: novas substâncias, novas indicações, novas formulações, e novos métodos de tratamento, considerando que os alicerces dos estudos seriam públicos (ISDB, 2001). De forma análoga, os medicamentos chamados de: “*me-too*”⁸¹, seriam incentivados (ANVISA, 2004).

A indústria farmacêutica busca por diversos meios prolongar as patentes dos medicamentos, evitando-se assim a entrada de medicamentos genéricos no mercado. Medicamentos genéricos chegam ao mercado com valores de 35%, no mínimo, mais baratos por determinação legal, e chegam a ser 70% mais baratos (ANVISA, 2002).

A ampliação dos mecanismos de transparência, em especial do acesso aos dossiês de registro, ampliaria sobremaneira a capacidade das indústrias em desenvolver formulações com as mesmas características de segurança e eficácia já demonstradas pelos medicamentos de referência, sendo assegurados todos os direitos e garantias referentes à propriedade intelectual e industrial, as quais são reguladas pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) (BRASIL, 1996).

⁸¹ Estende-se por “*me-too*”, o produto que não evidencia significativo avanço técnico-científico, ou seja, embora seja apresentado como inovador não acrescenta nenhum benefício claro, no que diz respeito aos seus perfis de eficácia e segurança, em relação a outros medicamentos já registrados

6.4.5.4. Método de Publicização

Entende-se que os dados devem ser publicizados após a aprovação dos registros referentes, de maneira a não afetar negativamente os direitos comerciais dos patrocinadores, assim como, não interferir na tomada de decisão do órgão regulador (Anvisa).

Setores ligados aos conglomerados farmacêuticos manifestaram interesse em uma divulgação condicionada, ou seja, que haja uma consulta prévia aos patrocinadores para fins de publicização, o que tornaria o processo burocratizado, senão inviabilizado operacionalmente (GROGAN, 2013). Contudo, há que haver entendimento entre os diversos entes interessados (setor regulado, sociedade, academia e Anvisa) sobre quais informações são importantes, e como as mesmas serão disponibilizadas, de forma a assegurar o direito e interesse público no acesso aos dados primários, sem abrir mão da proteção às informações comercialmente confidenciais, por isso, faz-se importante a busca de experiências internacionais exitosas nesta temática.

Não há consenso com relação à melhor abordagem para identificação dos usuários dos bancos de dados. O setor regulado entende haver a necessidade de "qualificação" dos usuários previamente à divulgação, de avaliação dos objetivos do acesso, assim como de restrição ao tipo de informações passíveis de compartilhamento (KMIETOWICZ, 2013; MELLO *et al.*, 2013). Contudo, há grupos que defendem que as informações sejam disponibilizadas integralmente, independente de qualquer identificação ou justificativa (MELLO *et al.*, 2013).

A estratificação do tipo de informação com base no perfil do usuário pode ser benéfica, desde que o objetivo seja ampliar e facilitar o acesso, considerando as diferentes necessidades e capacidades de avaliação dos diversos usuários. Como exemplo, o website da Anvisa está configurado em três diferentes perfis (cidadão, setor regulado e profissional de saúde), de maneira a priorizar diferentes necessidades (ANVISA, 2015a). Em 2003, a Anvisa adotou dois modelos de bula, uma direcionada aos profissionais da saúde e outra aos pacientes (ANVISA, 2003c, 2014e). Outro exemplo, é a base de dados de farmacovigilância da EMA, que esta hierarquizada em 4 diferentes grupos (Autoridades Regulatórias, profissionais da saúde/cidadãos, setor regulado e organizações de pesquisa) (EMA, 2011c).

Associações de indústrias farmacêuticas que defendem restrições ao acesso integral aos dados, advogam a necessidade de que usuários interessados em dados primários tenham que submeter protocolos previamente ao acesso, protocolar obrigatoriamente os resultados das reanálises, além de assinar declarações de fins não comerciais, de não compartilhamento e de não violação de dados pessoais (KMIETOWICZ, 2013; MELLO *et al.*, 2013).

Diversas informações, por exemplo, planilhas com dados brutos de estudo clínicos ou de bioequivalência, somente seriam úteis para fins de reanálise, ação esta não compatível com o perfil de cidadão comum. Para o cidadão comum, o acesso ao relatório final do estudo seria suficiente. Em todo caso, nenhuma justificativa deve ser solicitada.

Apesar do processo de inclusão digital no Brasil ainda ser limitado, a internet ainda é o meio mais eficaz e eficiente para difusão de informações. A crescente utilização da internet não garante maior transparência e *accountability*, porém representa ferramenta valiosa para um governo bem intencionado (FREY *et al.*, 2002).

A possibilidade de pesquisadores replicarem as análises possibilitará um controle externo sobre a qualidade das mesmas, assim como permitirá estudos comparativos através de análises cruzadas. A realização de meta-análises permitirá avaliar a intercambialidade entre os diversos produtos disponíveis no mercado, ou seja, avaliar a possibilidade de intercambialidade entre genéricos, ou entre estes e os similares equivalentes, e tende a expandir o conhecimento da atual avaliação, eminentemente singular, ou seja, restrita a avaliar a ausência de diferenças entre o produto e o medicamento referência.

Assim, transparência pode ser definida como o comprometimento do Estado em prover sistematicamente seus supervisionados de informações. Este comprometimento deve refletir no esclarecimento, a todos os cidadãos, das ações, mecanismos e meios utilizados pelo governo nos processos de tomada de decisão, e, acima de tudo, porque certas decisões foram tomadas dentre todas as possibilidades disponíveis. Um resultado esperado de sistemas de controle social e Transparência Regulatória é a redução da assimetria de informações entre os diversos atores e reconhecimento da Autoridade Reguladora como sendo confiável e ética. Reguladores se deparam com frentes opostas de atuação, por um lado a pressão por transparência e controle, e noutro, um movimento de insulamento das burocracias especializadas (RAMALHO, 2009a).

A partir dos estudos exploratórios, propostas de Transparência Regulatória para disseminação e estruturação documental técnica foram estabelecidas:

- Métodos para a estruturação e disseminação proativa do conhecimento produzido em vigilância sanitária (ciclo de vida dos medicamentos).
- Harmonização de instrumentos técnicos e metodológicos de ação, discutindo e avaliando sua aplicabilidade e a evolução.
- Elaboração de critérios de coleta, tratamento, organização e análise de dados e informações utilizadas ou resultantes do processo de tomada de decisão.

Considerando a estratificação da cadeia de regulação adotada (desenvolvimento, registro e pós-mercado), foi possível identificar que o modelo de Transparência Regulatória adotado no Brasil, apesar de demonstrar avanços significativos, encontra-se insipiente, fragmentado e está aquém do que se espera de uma Autoridade Reguladora de Referência.

A publicação dos dados de segurança e eficácia contidos nos relatórios de estudos clínicos e dossiês de registro tende a fomentar a redução dos custos de produção e desenvolvimento de fármacos globalmente. O desenvolvimento de novos fármacos, com destaque para o tratamento de doenças raras, poderia ser positivamente afetado pela abertura documental, em decorrência da expansão dos estudos clínicos, resultado de processos de pesquisa e desenvolvimento mais eficazes, mais confiáveis e mais viáveis.

Quanto ao controle pós-mercado, a divulgação de informações e dados referentes a inspeções mostrou-se inexistente. Por outro lado, a farmacovigilância, que possui diversos instrumentos de comunicação harmonizados internacionalmente, demonstrou heterogeneidade entre as distintas classes de produtos, sobreposição documental e divergência nos processos de classificação, ou seja, classificação de documentos como confidenciais sem que estes tenham estas características. A divulgação proativa e estruturada de dados de segurança pós mercado contribui para que todos os entes envolvidos na cadeia de controle dos medicamentos, especialmente os prescritores e pacientes, tenham real conhecimento dos riscos dos medicamentos comercializados. Especial utilidade manifesta-se quando da aprovação de novos medicamentos, cujas provas de eficácia e segurança ainda que robustas, restringem-se à ensaios clínicos controlados e limitados.

O Quadro 30 resume os diferentes documentos passíveis de constar na cadeia de regulação e controle dos medicamentos, indicando sua classificação e situação atual na Anvisa, e proposta de nova abordagem.

Quadro 30 – Padronização e classificação documental da cadeia de controle dos medicamentos de uso humano na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

Etapa	Documento	Classificação proposta	Classificação atual	Situação
Desenvolvimento	Relatório de Ensaio Clínico (REC)	Confidencial	Confidencial	✓ ^b
	REC público	Público ^a	∅	∅
	REC resumido	Público ^a	∅	∅
	REC resumido para leigos	Público ^a	∅	∅
	Dados brutos do REC	Público ^{a,c}	Confidencial	✓ ^b
	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)	Público ^a	Confidencial	✓
	Relação de estudos em desenvolvimento	Público	Confidencial	✓ ^b
Registro	Relatório Técnico do Produto (RTP)	Público ^a	∅	∅
	Parecer Análise Técnica (PAT)	Público ^a	Público	✓ ^d
	Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE)	Confidencial	Confidencial	✓ ^d
	PAT resumido	Público ^a	∅	∅
	Bula Profissional Saúde	Público ^a	Público	✓
	Bula Paciente	Público ^a	Público	✓

(continua)

Quadro 30 – Padronização e classificação documental da cadeia de controle dos medicamentos de uso humano na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

Etapa	Documento	Classificação proposta	Classificação atual	Situação
Inspeção	Relatório de Inspeção (RI)	Confidencial	Confidencial	✓
	RI público	Público ^a	∅	∅
	Relatório periódico de não conformidades em exigências	Público	∅	∅
	Relação de empresas certificadas	Público	∅	∅
	Relação de empresas reprovadas	Público	∅	∅
	Relação de empresas suspensas	Público	∅	∅
Farmacovigilância	Relatórios de Notificação ^e	Público	Confidencial	✓ ^f
	Notificações detalhadas ^e Individuais	Público ^g	Confidencial	✓
	Notificações detalhadas com narrativas ^e Individuais	Confidencial	Confidencial	✓
	Plano de Minimização de Risco (PMR)	Público	Confidencial	✓
	PMR Resumido	Público	∅	∅
	Plano de Farmacovigilância (PFV)	Público	Confidencial	✓
	Relatório Periódico de Risco /Benefício (RPRB)	Público	Confidencial	✓ ^h
	Boletim de farmacovigilância	Público	Público	✓
	Alertas Sanitários	Público	Público	✓
	Comunicados de Risco	Extinção ⁱ	Extinção	✓
	Informes Sanitários	Público	Público	✓
	Notas Técnicas	Extinção ^j	Extinção	✓
Cartas	Público ^k	público	✓	

(continuação)

Quadro 30 – Padronização e classificação documental da cadeia de controle dos medicamentos de uso humano na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – 2017

Etapa	Documento	Classificação proposta	Classificação atual	Situação
	Relação de produtos com fabricação e importação descontinuada	Público	Público	✓
	Relação de produtos irregulares ¹	Público	Público	✓
	Relação de produtos objeto de roubo e extravio	Público	Público	✓

Notas: ✓ = existente; Ø = inexistente; a = classificado como público somente após conclusão do processo de análise; b = informal e não padronizado; c = mediante requerimento; d = ainda não aplicável para todas as classes de medicamentos; e = inclui notificações espontâneas e mandatórias, com no pré-mercado e pós-mercado, incluindo os chamados *Individual Case Safety Reports* (ICSR) f = não permite filtro por fármaco ou produto; g = mediante requerimento para acadêmicos e setor regulado; h = relatório periódico de farmacovigilância (RPF) ou *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) ; i = conteúdo similar aos Alertas Sanitários; j = conteúdo similar ao dos Informes Sanitários; k = Alertas Sanitários (empresa); l = produtos falsificados ou impróprios.

(conclusão)

A Transparência Regulatória tornou-se um desafio global e se revelou importante que as Autoridades Reguladoras em Saúde (ARS) se envolvessem neste debate. A partir dos estudos exploratórios, observou-se que o panorama de Transparência Regulatória na América Latina e Caribe (ALC) apresenta diferentes status, e, mesmo as Autoridades Reguladoras de Referência Regionais (ARRR), ainda não possuem padrões mínimos de competência em estruturação e compartilhamento de dados. Apesar dos avanços obtidos na América Latina, apenas a Cofepris demonstrou possuir um sistema bem estruturado para a divulgação pública de dados, permitindo a participação dos diversos interessados (acadêmicos, profissionais de saúde, entidades reguladoras, setor regulado e comunidade).

Dentre os países desenvolvidos, a Agência Europeia (EMA) destaca-se pelo moderno e bem estruturado arcabouço normativo e regulamentar. A agência americana (FDA) também demonstrou avanços significativos na temática.

Foi constatado que sistemas de registro e bases de dados informatizadas, com linguagem padronizada, capazes de se adequar aos diferentes públicos, seja um cidadão comum ou pesquisador, e com a rapidez e agilidade condizentes com os

tempos atuais, fazem parte do escopo de ações imprescindíveis ao delineamento de uma estrutura robusta e consistente de abertura governamental.

O fiel cumprimento da Lei de Acesso à Informação (LAI), com garantia plena e irrestrito acesso aos dados e documentos não confidenciais integrantes ou relacionados à cadeia de controle dos medicamentos de uso humano, tais como, relatórios, pareceres, planos e comunicados, contribui para a democratização do conhecimento e é essencial para um efetivo controle social. Esse controle social tende a reduzir as assimetrias de conhecimento até então esculpidas e mantidas sob o deturpado manto da proteção à confidencialidade.

A abertura regulatória e a publicização proativa dos dados e informações viabiliza a inserção e participação do cidadão, e toda a sociedade, no processo de regulação do mercado farmacêutico. Destaca-se que todo cidadão tem o direito de saber em quais circunstâncias sua medicação foi aprovada, ou produzida, informações estas, essenciais para a tomada de decisão quanto ao tipo de produto poderá adquirir. De forma similar, os profissionais de saúde, em especial os prescritores e dispensadores, que deveriam estar integrados na cadeia de controle dos medicamentos, e ter amplo acesso a importantes aspectos relacionados às provas de segurança e eficácia, porventura demonstradas.

O modelo de Transparência Regulatória adotado pela Anvisa possui limitações expressivas, especialmente, quanto à abordagem reativa, ou seja, focada em atender aos pedidos de informação, não lançando mão de publicações de interesse coletivo proativamente.

Quanto ao mérito da divulgação, foi verificado que, quando presentes, a atuação da Agência centraliza-se nos aspectos positivos do processo de tomada de decisão, ou seja, nas aprovações, mesma prática presente nas publicações científicas. A divulgação de dados referentes a produtos ou serviços rejeitados ou reprovados tem significativa importância para o desenvolvimento científico nacional, contribuindo sobremaneira para a racionalização e maior eficiência dos estudos clínicos.

A partir da revisão de literatura para elaboração das propostas de estruturação documental e divulgação, pôde ser feito um diagnóstico situacional dos modelos adotados no Brasil, analisá-los e, considerando as abordagens dos organismos de referência e melhores práticas internacionais, propor padrões robustos e operacionais adequados à realidade regulatória nacional.

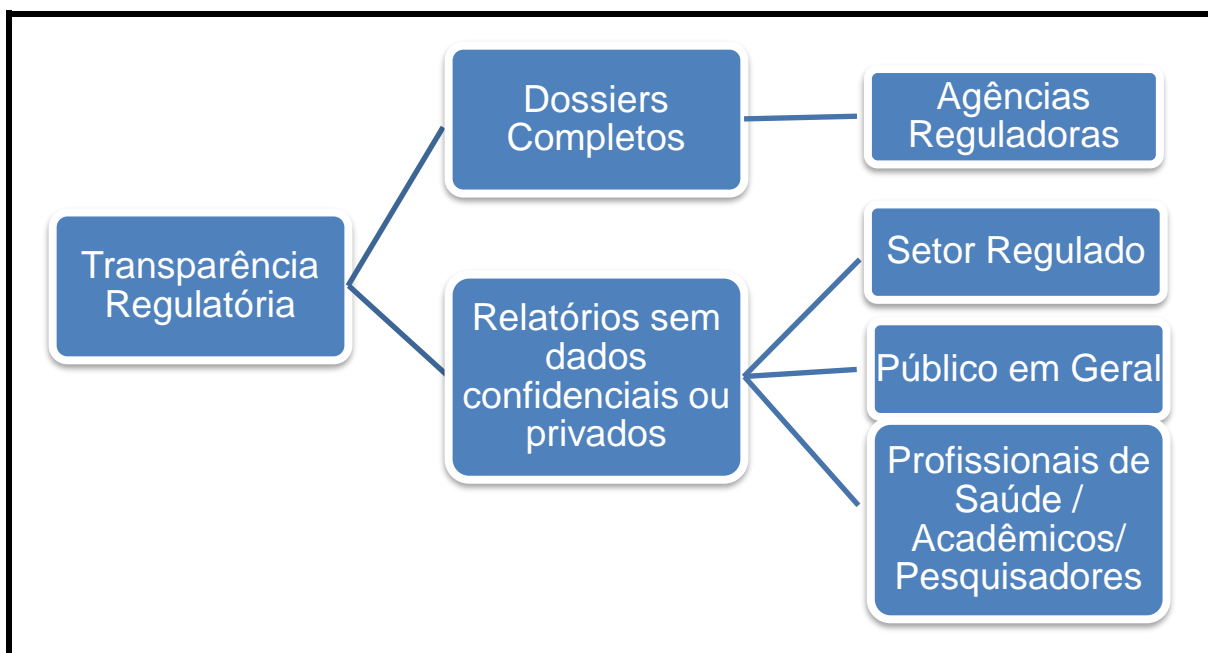
Políticas de Transparência Regulatória são importantes ferramentas para o fortalecimento das ARS, restabelecendo a confiança da sociedade no trabalho desempenhado pelas agências, assim como favorecem mecanismos de convergência entre autoridades reguladoras. Neste caminho, políticas de Transparência Regulatória tendem a aprimorar o ambiente de controle sanitário, mas considerando sua influência na redução de custos e racionalização de processos de trabalho, evitando duplicação de trabalho, além de permitir que outros entes reguladores com escassos recursos ou limitada capacidade técnica possam regular com maior eficiência, fortalecendo estes sistemas de saúde pública.

Diversos produtos farmacêuticos são produzidos ou distribuídos por detentores únicos. Não raro, acontece desabastecimento destes produtos no mercado, principalmente em razão de perda das autorizações por desvios de qualidade, ou mesmo, por desinteresse. O processo de descontinuação de produção é simplificado e exige somente notificação à Anvisa. Apesar da antecedência de notificação, a inserção de novos produtores no mercado exige o desenvolvimento de conhecimentos complexos quanto à farmacotécnica e farmacodinâmica dos produtos, e seus perfis de segurança e eficácia, conhecimentos estes já presentes nos dossiês de registro dos detentores prévios, mas ainda não disponíveis ao público.

A Transparência Regulatória tem elementos específicos que requerem abordagens distintas a depender do objeto, devendo sempre haver ponderação dos riscos e benefícios envolvidos em cada caso. Verificou-se que as propostas de regulamentação apresentadas tendem a produzir significativo impacto regulatório sobre os entes do sistema sanitário (setor regulado, cidadão, Anvisa e SNVS), com riscos e benefícios que devem ser considerados no processo de implementação de uma política de Transparência Regulatória.

Em linhas gerais, a Transparência Regulatória pode ser categorizada sob duas abordagens distintas e complementares. A primeira se dá pelo compartilhamento de dados interagências, ou seja, entre Autoridades Reguladoras, onde não há restrições de natureza de comercial ou pessoal. A segunda é a abertura pública de dados, que pode ainda ser estratificada conforme o público alvo: setor regulado, público em geral e profissionais de saúde, acadêmicos, entre outros, como demonstrado na Figura 29 - Abordagens de Transparência Regulatória considerando a natureza dos dados e público alvo – 2015.

Figura 29 - Abordagens de Transparência Regulatória considerando a natureza dos dados e público alvo – 2015



6.5 COMPARTILHAMENTO DE DADOS INTERAGÊNCIAS

O caminho do produto farmacêutico desde seu desenvolvimento até a disponibilização aos consumidores envolve diversos estágios, que geralmente são controlados por uma Autoridade Reguladora em Saúde. Regular todo o ciclo de vida de um medicamento demanda custos que alguns países não podem arcar; neste sentido, a promoção do compartilhamento sustentável de dados e de conhecimento técnico, e a racionalização dos processos de trabalho podem revelar uma valiosa oportunidade para o fortalecimento da capacidade regulatória dos estados consortes (SOUSA; SILVEIRA; RAMALHO, 2016).

Alguns projetos têm sido executados para fins de convergência nacional e regional de regimes regulatórios, explorando iniciativas inéditas ou já consolidadas de sucesso em algumas ARSs, resultando em potencialização dos recursos disponíveis.

Em 2013, o Fórum Internacional de Reguladores Farmacêuticos (*International Pharmaceutical Regulators Forum* - IPRF), que inicialmente tinha como objetivo a harmonização normativa entre entes reguladores, criou um ambiente para

compartilhamento de informações entre seus membros⁸², referente a projetos de reconhecimento mútuo e cooperação regulatória. O Fórum permite que seus membros tenham uma visão macro sobre os diversos contextos regulatórios, e em distintos graus, entre Agências ou regiões. O Fórum trabalha com encontros periódicos e em grupos de trabalho direcionados a temas específicos⁸³, sendo estes constituídos por expertos em suas respectivas áreas de conhecimento. O Fórum busca o alcance e a harmonização de elevados padrões de qualidades na cadeia de controle dos medicamentos de uso humano, e que estes sejam internacionalmente aceitos e apropriados às distintas realidades, mediante o emprego das melhores práticas regulatórias (IPRF, 2014).

A Rede Pan-Americana para Harmonização Regulatória de Drogas (PANDRH) e Anvisa são membros do IPRF, assim como a OMS. O último relatório da conferência do PANDRH (2013) estabeleceu que a cooperação, comunicação e compartilhamento de informações entre Agências regionais são pontos chave para um efetivo funcionamento de uma Autoridade Reguladora para garantir medicamentos de qualidade, eficazes e seguros (PAHO, 2013).

Para racionalizar o ambiente regulatório, uma aliança de reguladores chamada Coalisão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities – ICMRA*)⁸⁴ foi instituída interinamente em 2013 (ICMRA, 2014). A ICMRA é resultado de debates ocorridos nas Conferências Internacionais de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (*International Conference of Drug Regulatory Authorities - ICDRA*) promovidas pela OMS, visando

⁸² Os atuais membros do ICMRA incluem: Austrália: *Therapeutic Goods Administration (TGA)*; Brasil: *Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa)*; Canadá: *Health Canada*; União Europeia: *The European Medicines Agency (EMA)*; Japão: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*; República da Coreia: *Ministry of Food and Drug Safety*; México: *COFEPRIS*; Rússia: *Roszdrazhnadzor (Federal Service for Control over Healthcare and Social Development)*; Singapura: *Health Sciences Authority (HSA)*; Suíça: *Swissmedic, Swiss Institute of Therapeutic Products*; Estados Unidos da América: *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*; Iniciativas de Harmonização Regional: *APEC (Asia-Pacific Economic Cooperation)*, *ASEAN (The Association of Southeast Asian Nations)*, *EAC (East African Community)*, *GCC (Cooperation Council for the Arab States of the Gulf)*, *PANDRH (Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization)*, *SADC (Southern African Development Community)* and *World Health Organization (WHO)*.

⁸³ Os atuais grupos são: *Biosimilars Working Group*, *Cell Therapy Working Group*, *Gene Therapy Working Group* e *Nanomedicines Working Group*.

⁸⁴ Os atuais membros do ICMRA incluem os diretores das Agências Reguladoras da: Austrália (TGA), Brasil (Anvisa), Canadá (HPFB-HC), China (CFDA), Europa (EMA e EC), França (ANSM), Alemanha (PEI), Irlanda (HPRA), Itália (AIFA), Japão (PMDA e MHLW), Coreia (MFDS), México (COFEPRIS), Holanda (MEB), Nova Zelândia (Medsafe), Nigéria (NAFDAC), Singapura (HSA), África do Sul (MCC), Suíça (Swissmedic), Reino Unido (MHRA) e Estados Unidos da América (FDA), sendo a Organização Mundial da Saúde (OMS) uma observadora.

fortalecer mecanismos de colaboração e convergência. A coalizão tem como um dos seus principais objetivos a promoção do intercâmbio de informações, conhecimento, experiências e de práticas bem sucedidas, fomentando o fortalecimento de sistemas regulatórios em escala nacional, regional e global (WHO, 2015b).

Da mesma forma, a OMS tem conduzido projetos piloto específicos, como o Projeto Internacional de Reguladores de Genéricos (IGDRP), para estabelecer mecanismos de compartilhamento de informações e trabalho num esforço internacional para favorecer a rápida aprovação e efetivo controle de medicamentos genéricos (WARD, 2014).

Outros programas de cooperação tais como PIC/S e ICH, têm mostrado resultados significativos em processos de cooperação, onde avaliações regulatórias e atividades de controle (ex: Registro de Medicamento, Certificação de Boas Práticas, entre outros) realizadas por uma HRA podem ser reconhecidas e incorporadas por outra HRA. Contudo, a simples terceirização de atividades essenciais pode ser danosa à HRA, considerando que com o passar do tempo a HRA tende a perder a capacidade de análise crítica por falta de contato direto com o objeto da regulação, bem como de sua evolução natural, e o resultado do processo pode ser contrário ao esperado, isto é, a HRA pode tornar-se frágil e dependente (SOUSA; SILVEIRA; RAMALHO, 2016).

O processo de reconhecimento mútuo envolve uma avaliação da base técnica sobre a qual a decisão foi tomada. Compartilhamento de dados significa compartilhamento de conhecimento e experiências, e é essencial para a construção de confiança e confiabilidade no processo de reconhecimento mútuo e de tomada de decisão, o que resulta no fortalecimento de todos os estados membro envolvidos (SOUSA; SILVEIRA; RAMALHO, 2016).

Iniciativas de colaboração tem se tornado oportunidades ímpares para troca de experiências, conhecimento e de boas práticas regulatórias. Este processo tende a resultar em fortalecimento das Autoridades Reguladoras em Saúde, fazendo com que se engajem na incorporação de padrões científicos sólidos referentes às atividades de registro de medicamentos, inspeções e farmacovigilância. Um ponto chave para o sucesso das iniciativas de harmonização regionais é a institucionalização de práticas de compartilhamento de dados e de trabalho interagências, necessitando-se para materialização de uma plataforma segura para suporte e fluxo de informações.

Diante do destacado e inescapável processo de globalização, mecanismos de cooperação, harmonização e convergência regulatória emergem não mais como alternativas ou opções no seio de um processo de regulação sanitária eficiente, mas sim como estruturas essenciais para o desenvolvimento sustentável dos processos regulatórios no Brasil, estando a Transparência Regulatória como requisito nuclear para efetividades dessas concepções.

6.6 ABERTURA PÚBLICA

Um aspecto essencial em um processo de compartilhamento de informações com a sociedade é a necessidade de proteção dos dados comercialmente confidenciais, isto é, qualquer informação que resulte em vantagem comercial aos concorrentes daquele ramo de atividade. Da mesma forma, qualquer informação de natureza pessoal deve ser preservada.

Duas questões cruciais merecem destaque, “o que” pode ser considerado comercialmente confidencial na cadeia de controle do medicamento, e “como” estas informações devem ser preservadas.

Informações comercialmente confidenciais são aquelas que requerem pesquisa e gasto intelectual no seu desenvolvimento, sendo que sua abertura pode fragilizar interesses econômicos ou concorrenciais dos detentores da informação (EMA, 2013k). No campo farmacêutico, segredos industriais, fluxo de produção, programas, especificações patentárias, formulações quantitativas, técnicas, métodos, procedimentos e “*know-how*” podem ser classificados com comercialmente confidenciais (EMA, 2007d). Informações de caráter generalista não são consideradas confidenciais, mas, em qualquer dos casos, a divulgação somente deve ocorrer após a tomada de decisão, de maneira a não fragilizar o processo.

Dados pessoais são aqueles relacionados a um sujeito de pesquisa identificado ou identificável. Sujeito identificável é aquele que pode ser identificado diretamente ou indiretamente, seja por um código ou por fatores específicos relacionados à sua condição física, psicológica, mental, econômica, cultural ou social (EP, 2001b). Relatórios de ensaios clínicos ou registros de farmacovigilância individualizados que contenham informações de natureza individual devem ser redigidos de forma

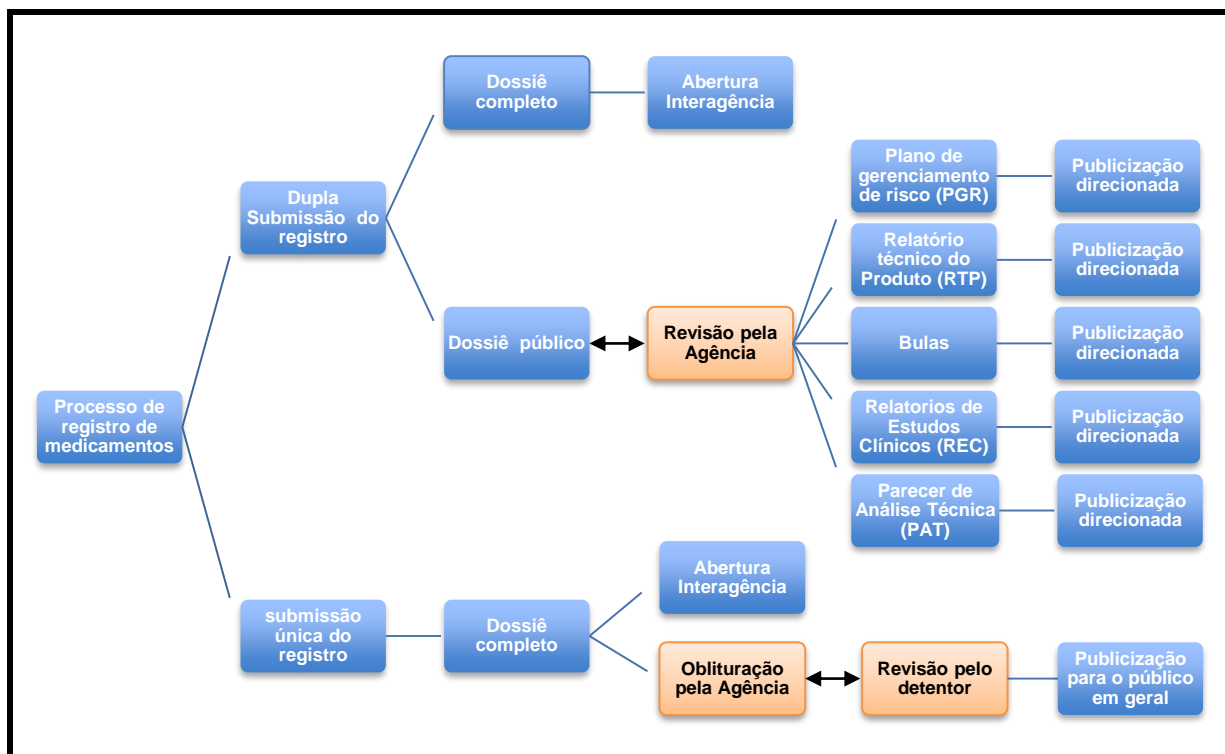
codificada ou haver obliteração a *posteriori*. Identificação de responsáveis técnicos ou consultores envolvidos no processo de desenvolvimento dos produtos não são considerados pessoais; contudo, dados sem significância técnica não carecem de inclusão nos dossiês técnicos (ex: telefones ou endereços pessoais) (EMA, 2012c).

Geralmente, quando documentos possuem informação de natureza confidencial juntamente com não-confidencial, as primeiras são omitidas por tachação, ação essa que demanda muito tempo e recursos. Uma alternativa para otimizar o processo consiste na divisão do dossiê de registro em duas versões distintas: pública e confidencial (Figura 30). Tal procedimento poderia acelerar o processo de abertura regulatória considerando não ser mais necessária a classificação documental de todos os processos um por um (SOUSA; SILVEIRA; RAMALHO, 2016).

Outra vantagem da dupla submissão consiste no fato que a documentação a ser publicizada será preparada pelo próprio detentor, assim sendo, consultas prévias à divulgação serão desnecessárias, economizando tempo e recursos. Caso a documentação pública apresentada pelo detentor omita informações não confidenciais, assim definidas pela HRA, uma instância externa pode ser solicitada a se manifestar. A Figura 30 demonstra duas diferentes abordagens no processo de peticionamento (SOUSA; SILVEIRA; RAMALHO, 2016).

Dados do pós-registro, tais como: relatórios de inspeção e documentos relacionados à farmacovigilância, podem seguir esta mesma orientação; a Autoridade Reguladora em Saúde poderia emitir relatórios duplicados: um relatório isento de informações confidenciais e outro completo, que pode ser intercambiado entre ARS.

Figura 30 - Duas diferentes abordagens no processo de submissão de registro de medicamento evidenciando as diferentes funções das Agências Reguladoras (AR) e detentores – 2015



Diferentes abordagens são utilizadas nas diversas Autoridades Reguladoras mundo afora. O desafio, porém, resulta em conectar todas estas experiências e capacidades de forma a convergir para uma política de Transparência Regulatória bem estruturada e harmonizada. No Quadro 31 – Recomendações para o aperfeiçoamento da Transparência Regulatória na região das Américas - 2015, são descritas iniciativas que poderiam fomentar o alcance de padrões de excelência pelas Agências Reguladoras (SOUSA; SILVEIRA; RAMALHO, 2016).

Quadro 31 – Recomendações para o aperfeiçoamento da Transparência Regulatória na região das Américas - 2015

Ações	Recomendações
Intra-agência	<p>Estabelecer sistemática de avaliação do risco de forma a priorizar ações com maior eficiência, ou seja, que direcionam a melhores resultados em intervalos temporais menores.</p> <p>Estabelecer harmonização de guias e padrões em:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Princípios para tachação e de-identificação de dados pessoais e comercialmente confidenciais nos dossiês de registro, relatórios de inspeção e de farmacovigilância. • Submissões eletrônicas de registro, assim como para plataformas para registro de estudos clínicos, institucionalizando Documentação Técnica Comum (Common Technical Documents - CTD), fazendo uso de linguagem médica padronizada (ex., Medical Dictionary for Regulatory Activities - Medra). • Definir critérios e trabalhar em medidas para proativamente publicar informações nos websites das ARS, incluindo instrumentos inteligentes para busca e opções de <i>download</i> e relatórios de atividades regulares. <p>Definição de informações mínimas que devem ser publicados.</p> <p>Envolver diferentes atores no debate das políticas de acesso. (ex: Acadêmicos, Profissionais de saúde, Pacientes e Setor Regulado).</p> <p>Descrever o compartilhamento de dados baseado em perfis do público alvo (ex. Acadêmicos, Profissionais de saúde, Pacientes e Setor Regulado).</p> <p>Incentivo aos processos de agrupamento e resumo de dados para público leigo.</p> <p>Estabelecimento de Comitês para recepção dos requerimentos de Acesso a Dados em cada Agência, assim como de um Comitê externo para julgar e supervisionar o processo de classificação documental.</p> <p>Adoção de registro eletrônico (<i>e-submissions</i>) para medicamentos e registro de estudos clínicos.</p> <p>Padronização de conteúdo e formado dos conjuntos de dados a serem publicados.</p> <p>Realizar Análise de Impacto Regulatório (AIR) levando em consideração o status da estrutura regulatória e legal de cada país previamente à implantação de políticas de Transparência Regulatória.</p>

(continua)

Quadro 31 – Recomendações para o aperfeiçoamento da Transparência Regulatória na região das Américas - 2015

Ações	Recomendações
Interagências	<p>Reconhecer a autoridade de cada ARS a despeito de qualquer acordo de cooperação e harmonização relacionado à classificação documental.</p> <p>Estabelecimento de um ambiente de discussão institucional e oficial para estreitamento de entendimentos e consensos referentes à Transparência Regulatória.</p> <p>Reconhecimento e fortalecimento de organizações supranacionais, tais como OPAS, enquanto liderança das Autoridades Regulatórias Nacionais.</p> <p>Apoiar iniciativas de transparência da OMS (ex. Prais/MeTA).</p> <p>Aperfeiçoamento da plataforma regional, Prais, para transformar-se em uma plataforma interagência e canal de compartilhamento de documentos de natureza confidencial, tais como, relatórios de inspeção, DR, relatórios técnicos ou dados de estudos clínicos.</p> <p>Reconhecimento de iniciativas individuais inovadoras das ARS.</p> <p>Trabalhar na construção e aperfeiçoamentos de plataformas tecnologicamente seguras para compartilhamento de dados confidenciais.</p>

Notas: OPAS = Organização Pan-americana de Saúde; DR = Dossiê de Registro; ARS = Agências Reguladoras de Saúde; OMS = Organização Mundial de Saúde; PRAIS = *Regional Platform on Access and Innovation for Health Technologies*; MeTA. *Medicine Transparency Alliance*.

(conclusão)

As perspectivas supracitadas consideram os diferentes estágios de desenvolvimento de mecanismos de transparência regulatória, além de contextualizar e reconhecer a realidade local de cada ARS.

CAPÍTULO 3: CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Considerando os dados e cenários apreciados, é possível afirmar que o modelo de Transparência Regulatória adotado no Brasil para a cadeia de controle dos medicamentos, apesar de mostrar avanços, é insipiente e fragmentado, com abordagens predominantemente reativas e enviesadas, estando aquém do que é esperado de uma Autoridade Reguladora de Referência.

Considerando abordagens adotadas por autoridades reguladoras de referência, instrumentos que prevejam padronização documental e estabeleçam sistemática de publicização ativa precisam ser implementados, uma vez que tais iniciativas ensejam significativo, e positivo, impacto regulatório aos entes envolvidos (setor regulado, cidadãos e SNVS).

Ainda, é importante que a informação seja acessível, extensa, tempestiva e, principalmente, adequada ao público alvo, assegurando-se sempre a proteção do sigilo de dados de sujeitos de pesquisa, o respeito a direitos patentários, assim como da confidencialidade de informações comerciais e estratégicas.

Espera-se que as propostas de classificação e estruturação documental apresentadas nesta pesquisa aprimorem o ambiente regulatório sanitário de medicamentos no Brasil; e, que, suplementarmente, fomentem a institucionalização de uma cultura de Transparência Regulatória ativa adequada a outros mercados sob regulação governamental, assim como, a outros produtos e serviços também regulados pela Anvisa, tais como: agrotóxicos, saneantes, produtos para saúde, alimentos, cosméticos, dentre outros.

Por fim, almeja-se que as proposições expostas nesta tese possam se materializar na cadeia de controle de medicamentos no Brasil, assim como, na realidade e na prática da regulação sanitária brasileira, e que este trabalho subsidie e fomente o aprimoramento de instrumentos efetivos, eficientes e eficazes de Transparência Regulatória, necessários à viabilização de uma política de abertura governamental de excelência no âmbito da Anvisa, que, não somente é importante, como necessária ao processo de evolução sanitária requeridos nos tempos atuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBING-KARAHAGOPIAN, V.; KURZ, X.; DE VRIES, F.; VAN STAA, T. P.; ALVAREZ, Y.; HESSE, U.; HASFORD, J.; DIJK, L.; DE ABAJO, F. J.; WEIL, J. G.; GRIMALDI-BENSOUDA, L.; EGBERTS, A. C.; REYNOLDS, R. F.; KLUNGEL, O. H. Bridging differences in outcomes of pharmacoepidemiological studies: design and first results of the PROTECT project. **Curr Clin Pharmacol**, v. 9, n. 2, p. 130-138, May 2014.

ABNT. **Conheça a ABNT**: Associação Brasileira de Normas Técnicas. 2015 2015.

ANMAT. **Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC)**: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica 2014 2014.

ANVISA. **Resolução n. 328, de 22 de julho de 1999. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1999.

_____. **Monitoramento de mercado reverte aumento dos preços de medicamentos.** Brasília: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. 2002.

_____. **Consulta Pública - CP n. 10, de 09 de abril de 2003. Estabelece atribuições ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2003a.

_____. **Consulta Pública - CP n. 78, de 30 de setembro de 2003. Estabelece fluxos e normas do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2003b.

_____. **Resolução - RDC n. 140, de 29 de maio de 2003. Forma e conteúdo das bulas.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2003c.

_____. **Resolução - RDC n. 323, de 10 de novembro de 2003. Aprova o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2003d.

_____. **Resolução - RE n. 895, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do "Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" anexo:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2003e.

_____. **Resolução - RE n. 894, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do "Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência" anexo.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2003f.

_____. **Resolução - RE n. 898, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do "Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" anexo.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2003g.

_____. **Posicionamento da Anvisa quanto ao registro de medicamentos novos considerados como me-toos:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos 2004.

_____. **Resolução - RDC n. 55, de 17 de março de 2005. Ficam estabelecidos, por meio do presente regulamento, os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação de recolhimento de medicamentos, em hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como para o recolhimento de medicamentos por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2005a.

_____. **Resolução - RDC n. 233, de 17 de agosto de 2005. Dispõe sobre produção e controle de qualidade para registro, alteração pós-registro e**

revalidação dos Extratos Alergênicos e dos Produtos Alergênicos.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2005b.

_____. **Resolução - RDC n. 26, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.:** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2007a.

_____. **Resolução - RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2007b.

_____. **Resolução - RDC n. 87, de 18 de dezembro de 2007. Dispõe sobre as normas da farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos e representantes legais de empresas farmacêuticas.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2007c.

_____. **Resolução - RDC n. 92, de 28 de dezembro de 2007. Tornar insubsistente a Resolução RDC n. 87, de 18 de dezembro de 2007.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2007d.

_____. **Boas Práticas Regulatórias - Guia para o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Anvisa:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2008a.

_____. **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2008b.

_____. **Fluxo de Trabalho para o Sistema Nacional de Farmacovigilância - NOTIVISA.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2008c.

_____. **Observações do fluxo de trabalho para o sistema nacional de farmacovigilância - Notivisa.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2008d.

_____. Portaria n. 422, de 16 de abril de 2008. Institui o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2008e.

_____. RDC n. 34, de 03 de junho de 2008. Institui o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência - SINEB e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência - CNVB.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2008f.

_____. Guia de Farmacovigilância. Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF). Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2009a.

_____. Guia de Farmacovigilância. Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR): Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2009b.

_____. Guia de Farmacovigilância. Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2009c.

_____. Instrução Normativa n. 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC no4, de 10.02.2009. : Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2009d.

_____. RDC n. 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2009e.

_____. Resolução - RDC n. 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2009f.

_____. **Resolução - RDC n. 45, de 26 de agosto de 2009. Dispõe sobre medida de interesse sanitário a compulsoriedade do monitoramento e da notificação de todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionado ao uso de medicamentos contendo oseltamivir pelos detentores de registros de tais produtos, serviços de saúde e profissionais da saúde.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2009g.

_____. **Resolução - RDC n. 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2009h.

_____. **Resolução - RDC n. 60, de 26 de novembro de 2009. Dispõe sobre a produção, dispensação e controle de amostras grátis de medicamentos e dá outras providências.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2009i.

_____. **Resolução - RDC n. 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o Registro de Radiofármacos.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2009j.

_____. **Resolução - RDC n. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010a.

_____. **Resolução - RDC n. 24, de 14 de junho de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010b.

_____. **Resolução - RDC n. 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2010c.

_____. **Resolução - RDC n. 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010d.

_____. Instrução Normativa - IN n. 05, de 08 de julho de 2013. Institui o Grupo de Trabalho para Gestão de Documentos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS relativos à inspeção de Boas Práticas, e dá outras providências.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011a.

_____. Resolução - RDC n. 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011b.

_____. Resolução - RDC n. 37, de 03 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011c.

_____. Resolução - RDC n. 47, de 19 de setembro de 2011. Institui os procedimentos, programas e documentos padronizados, a serem adotados no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para padronização das atividades de inspeção em Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, e cria o sistema CANAIS.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011d.

_____. Resolução - RDC n. 49, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011e.

_____. Portaria n. 1.552, de 12 de Novembro de 2012. Institui a Política de Segurança da Informação e Comunicações - POSIC no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2012a.

_____. Portaria n. 1.553, de 12 de Novembro de 2012. Institui o Comitê de Informação e Informática (CIINFO/ANVISA) no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e aprova seu regimento interno.: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2012b.

_____. **Portaria n. 748-A, de 15 de Maio de 2012. Institui a Comissão Permanente de Avaliação de Documentos Sigilosos no âmbito da Anvisa.:** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2012c.

_____. **Portaria n. 748-B, de 15 de Maio de 2012. Define os assuntos que deverão receber tratamento sigiloso no âmbito da Anvisa, em atendimento à Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, regulamentada pelo Decreto 7.724, de 16 de maio de 2012, a fim de orientar os procedimentos de classificação, reclassificação e desclassificação de informações na Agência e dá outras providências.:** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2012d.

_____. **Portaria n. 748-C, de 14 de Maio de 2012. Define o procedimento para o fornecimento de cópia de documentos e vista de autos no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.:** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2012e.

_____. **Resolução - RDC n. 23, de 4 de abril de 2012. Dispõe sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2012f.

_____. **Consulta Pública nº 13, de 26 de abril de 2013. Dispõe sobre Boas Práticas Regulatórias no âmbito da Anvisa.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013a.

_____. **Informe sobre o aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013b.

_____. **Instrução Normativa - IN n. 05, de 19 de setembro de 2011. Institui o Grupo de Trabalho para Gestão de Documentos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS relativos a inspeções de Boas Práticas de Fabricação para medicamentos, e dá outras providências.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013c.

_____. **Portaria n. 963, de 04 de Junho de 2013. Define o procedimento para o fornecimento de cópia de documentos e vista de autos no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** : Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2013d.

_____. **Resolução - RDC n. 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2013e.

_____. **Resolução - RDC n. 20, de 10 de Abril de 2013. Dispõe sobre o processo eletrônico de registro de medicamentos novos.**: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2013f.

_____. **Resolução - RDC n. 31, de 23 de maio de 2013. Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos comuns para as inspeções nos estabelecimentos farmacêuticos nos Estados Partes e Conteúdo Mínimo de Relatórios de Inspeção nos Estabelecimentos Farmacêuticos nos Estados Partes:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013g.

_____. **Resolução - RDC n. 34, de 08 de julho de 2013. Institui os procedimentos, programas e documentos padronizados, a serem adotados no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para padronização das atividades de inspeção em empresas de medicamentos, produtos para a saúde e insumos farmacêuticos e envio dos relatórios pelo sistema CANAIS.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013h.

_____. **Resolução - RDC n. 39, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre procedimentos administrativos para a concessão das Certificações de Boas Práticas de Fabricação da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013i.

_____. **Boletim de Farmacovigilância.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2014a.

_____. **Consulta de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015. 2014b.

_____. **Instrução Normativa - IN n. 09, de 08 de outubro de 2014. Aprova o Roteiro de Inspeção em Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2014c.

_____. **Lei de Acesso à Informação (LAI) – Lei 12.527, de 18 de novembro de 2011: 2 anos de vigência na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Jun. 2014, p.7. 2014d

_____. **Qual o histórico da regulamentação das bulas no Brasil?**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015. 2014e.

_____. **Resolução - RDC n. 18, de 04 de abril de 2014. Dispõe sobre a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos, e dá outras providências.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2014f.

_____. **Resolução - RDC n. 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.**: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2014g.

_____. **Resolução - RDC n. 50, de 25 de setembro de 2014. Dispõe sobre comercialização, medicamentos que contenham anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2014h.

_____. **Resolução - RDC n. 56, de 08 de outubro de 2014. Dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamentos e dá outras providências.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2014i.

_____. **Resolução - RDC n. 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2014j.

_____. **Sistema de Informações de Estudos de Equivalência farmacêutica e Bioequivalência (SINEB).** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2014 2014k.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015 2015a.

_____. **Análise de Impacto Regulatório:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015 2015b.

_____. **Bases Técnicas e Científicas da Conclusão da Análise do Registro de Medicamento.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015. 2015c.

_____. **Blog da rede sentinela:** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. 2015 2015d.

_____. **Breve Histórico da Farmacovigilância:** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. 2015 2015e.

_____. **Bulário Eletrônico:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015. 2015f.

_____. **Consulta Pública - CP n. 18, de 10 de março de 2015. Proposta de Consulta Publica que dispõe sobre o processo de revisão da Resolução RDC No 48 de 2009 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2015g.

_____. **Formulários, Procedimentos e Modelos de Certificados:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015 2015h.

_____. **Justificativa: Proposta de Consulta Publica que dispõe sobre o processo de revisão da Resolução RDC No 48 de 2009 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2015i.

_____. **Portaria n. 491/SUMED/ANVISA, de 16 de abril de 2015. Estabelece os mecanismos para elaboração e publicação no portal da Anvisa das bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro de medicamentos, produtos biológicos e radiofármacos, através das cartas de aprovação e reprovação.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2015j.

_____. **Pós-Comercialização Pós-Uso / Farmacovigilância.:** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. 2015. 2015k.

_____. **Pressupostos legais da farmacovigilância no Brasil.** 2015. 2015l.

_____. **Relatório de análise de contribuições em consulta pública - CP 18/2015:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2015m.

_____. **Resolução - RDC n. 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2015n.

_____. **Resolução - RDC n. 48, de 9 de novembro de 2015. Dispõe sobre a composição das vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no ano de 2016.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015o.

_____. **Segurança do paciente.:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015p.

_____. **Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - NOTIVISA.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015. 2015q.

_____. **Acordos da Anvisa com outras autoridades sanitárias.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2016a.

_____. **Anvisa disponibiliza novo Manual de Submissão do PATE:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2016b.

_____. **Centros de Bioequivalência e Biodisponibilidade:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2016c.

_____. **Centros de Equivalência Farmacêutica.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2016d.

_____. **Convergência Regulatória:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2016e.

_____. **Detalhamento dos painéis do relatório de análise da participação social.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2016f.

_____. **Diretoria Colegianda - DICOL, Reunião Extraordinária. RExtra 003/2016. Ata de Reunão.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2016g.

_____. **Manual de submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa – PATE. Versão III.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2016h.

_____. **Perguntas & Respostas. Assunto: RDC 73/2016.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2016i.

_____. **Resolução - RDC n. 61, de 03 de fevereiro de 2016. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e dá outras providências.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2016j.

_____. **Resolução - RDC n. 67, de 23 de maio de 2016. Dispõe sobre as petições de solicitação de habilitação, renovação de habilitação, modificações pós-habilitação, terceirização de ensaio, suspensões e cancelamentos de Centros de Equivalência Farmacêutica e dá outras providências.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2016k.

_____. **Resolução - RDC n. 73, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre o processo de revisão da Resolução RDC No 48 de 2009 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos.**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2016l.

_____. **Seleção de procedimentos do sistema nacional de vigilância sanitária de maior relevância para com as atividades de inspeção:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2016m.

ARAUJO, L. U.; ALBUQUERQUE, K. T.; KATO, K. C.; SILVEIRA, G. S.; MACIEL, N. R.; SPOSITO, P. A.; BARCELLOS, N. M.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. [Generic drugs in Brazil: historical overview and legislation]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 6, p. 480-492, Dec 2010.

ARLETT, P.; PORTIER, G.; DE LISA, R.; BLAKE, K.; WATHION, N.; DOGNE, J. M.; SPOONER, A.; RAINE, J.; RASI, G. Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. **Nat Rev Drug Discov**, v. 13, n. 5, p. 395-397, May 2014.

ASAMOAHA, A. K.; SHARFSTEIN, J. M. Transparency at the Food and Drug Administration. **N Engl J Med**, v. 362, n. 25, p. 2341-2343, Jun 24 2010.

BARRON, H.; ROSENBLATT, M.; CHIEF MEDICAL OFFICERS, R. Access to patient-level trial data. **N Engl J Med**, v. 370, n. 5, p. 485-486, Jan 30 2014.

BIO. **Coments on Transatlantic Trade and Investment Partnership.**: Biotechnology Industry Organization. 2013.

BLAKE, K. V.; DEVRIES, C. S.; ARLETT, P.; KURZ, X.; FITT, H.; FOR THE EUROPEAN NETWORK OF CENTRES FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGY, P. Increasing scientific standards, independence and transparency in post-authorisation studies: the role of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 21, n. 7, p. 690-696, Jul 2012.

BRASIL. **Lei n. 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Altera a 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, e dá outras providências, e a Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. .

_____. **Lei n. 6.259, de 30 de Outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos 1975.

_____. **Lei n. 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.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1976.

_____. **Decreto n. 79.094, de 5 de Janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos,**

produtos de higiene, saneamento e outros.: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1977.

_____. **Constituição da Republica Federativa do Brasil de 1988:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1988.

_____. **Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1990.

_____. **Lei n. 8.159, de 08 de janeiro de 1991. Dispõe sobre a política nacional de arquivos públicos e privados e dá outras providências:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1991.

_____. **Lei n. 9.051, de 18 de Maio de 1995. Dispõe sobre a expedição de certidões para a defesa de direitos e esclarecimentos de situações:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos 1995.

_____. **Lei n. 9.279, de 14 de Maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1996.

_____. **Decreto n. 2.134, de 24 de Janeiro de 1997. Regulamenta o art. 23 da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991, que dispõe sobre a categoria dos documentos públicos sigilosos e o acesso a eles, e dá outras providências.:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1997.

_____. **Decreto n. 2.910, de 29 de Dezembro de 1998. Estabelece normas para a salvaguarda de documentos, materiais, áreas, comunicações e sistemas de informação de natureza sigilosa, e dá outras providências. :** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1998a.

_____. **Lei n. 9.507, de 12 de Dezembro de 1998. Regula o direito de acesso a informações e disciplina o rito processual do habeas data.** : Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1998b.

_____. **Decreto n. 2.942, de 18 de Janeiro de 1999. Regulamenta os arts. 7o, 11 e 16 da Lei no 8.159, de 8 de janeiro de 1991, que dispõe sobre a política nacional de arquivos públicos e privados e dá outras providências.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos 1999a.

_____. **Lei n. 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.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1999b.

_____. **Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1999c.

_____. **Decreto n. 3.961, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto no 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 2001.

_____. **Decreto n. 4.073, de 03 de Janeiro de 2002. Regulamenta a Lei no 8.159, de 8 de janeiro de 1991, que dispõe sobre a política nacional de arquivos públicos e privados.**: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 2002a.

_____. **Decreto n. 4.553, de 27 de Dezembro de 2002. Dispõe sobre a salvaguarda de dados, informações, documentos e materiais sigilosos de interesse da segurança da sociedade e do Estado, no âmbito da Administração Pública Federal, e dá outras providências:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos 2002b.

_____. **Projeto de Lei - PL n. 219, de 26 de Fevereiro de 2003. Regulamenta o inciso XXXIII do art. 5o, da Constituição Federal, dispondo sobre prestação de informações detidas pelos órgãos da Administração Pública 2003.**

_____. **Decreto n. 5.301, de 09 de Dezembro de 2004. Regulamenta o disposto na Medida Provisória no 228, de 9 de dezembro de 2004, que dispõe sobre a ressalva prevista na parte final do disposto no inciso XXXIII do art. 5o da Constituição, e dá outras providências: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 2004.**

_____. **Lei n. 11.111, de 05 de Maio de 2005. Regulamenta a parte final do disposto no inciso XXXIII do caput do art. 5o da Constituição Federal e dá outras providências: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 2005.**

_____. **Decreto n. 6.062, de 16 de março de 2007. Institui o Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação - PRO-REG, e dá outras providências.: Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos 2007a.**

_____. **Projeto de Lei - PL n. 1.019, de 09 de Maio de 2007. Dispõe sobre a aplicação do disposto no art. 5o, inciso XXXIII, da Constituição Federal, e dá outras providências. 2007b.**

_____. **Projeto de Lei - PL n. 1.924, de 30 de Agosto de 2007. Dispõe sobre o acesso a documentos sigilosos, cria a Comissão de Sistematização e Análise de Informações Sigilosas, altera dispositivos das Leis nº 8.159, de 1991 e 11.111, de 2005, e dá outras providências. 2007c.**

_____. **Exposição de motivos para apresentação do Projeto de Lei nº 5.228, de 05 de Maio de 2009. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição, e dá outras providências: Casa Civil. Subchefia para Assuntos Parlamentares. 2009a.**

_____. **Projeto de Lei - PL n. 5.228, de 05 de Maio de 2009. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição, e dá outras providências:** Subchefia para Assuntos Parlamentares 2009b.

_____. **Projeto de Lei da Câmara - PLC n. 41 de 2010. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências.:** Senado Federal. 2010.

_____. **Lei n. 12.527, de 18 de Novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei no 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei no 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei no 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 2011.

_____. **Decreto n. 7.724, de 16 de Maio de 2012. Regulamenta a Lei no 12.527, de 18 de novembro de 2011, que dispõe sobre o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do caput do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos 2012a.

_____. **Decreto n. 7.845, de 14 de Novembro de 2012. Regulamenta procedimentos para credenciamento de segurança e tratamento de informação classificada em qualquer grau de sigilo, e dispõe sobre o Núcleo de Segurança e Credenciamento:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 2012b.

_____. **Decreto n. 8.077, de 14 de Agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.:** Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos 2013.

_____. **Projeto de Lei do Senado - PLS n. 200, de 2015. Dispõe sobre a pesquisa clínica.**: Senado Federal 2015.

BUTLER, D. Drug firm to share raw trial data. **Nature**, v. 490, n. 7420, p. 322, Oct 18 2012.

CANADA, H. **Evaluation of Phase I of the Summary Basis of Decision Project.** 09-130282-172 2010.

_____. **Frequently Asked Questions: Summary Basis of Decision (SBD) Project: Phase II** 2012a.

_____. **Summary Basis of Decision Phase II: Summary Report of External Consultations.** 12-107151-457 2012b.

_____. **Regulatory Transparency and Openness Framework.** 2014 2014.

_____. **Drug Product Database** 2016a.

_____. **External Consultation Report. What we heard. Health Products and Food Branch Transparency Initiatives** 2016b.

_____. **Regulatory Decision Summaries - Drugs** 2016c.

_____. **Submissions Under Review List.** 2016d.

CANADÁ, H. **Reader's Guide to the Phase II Summary Basis of Decision (SBD) - Drugs** 2012.

CANELA, G.; NASCIMENTO, S. Acesso à informação e controle social das políticas públicas. v., n., p. 2009.

CASTRO, G. D. **Farmaceuticas investem pensando em longo prazo.** Valor Economico. Sao Paulo 2014.

CDISC. **Strength through collaboration:** Clinical Data Interchange Standards Consortium. 2015 2015.

CECMED. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. 2014 2014.

CEN. European Committee for Standardization. 2015 2015.

CGU. **Acesso à Informação Pública: Uma introdução à Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011.** Brasília: Controladoria-Geral da União 2011.

CHOW, S. C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. **Wiley Interdiscip Rev Comput Stat**, v. 6, n. 4, p. 304-312 2014.

COFEPRIS. Comisión Federal Para La Protección Contra Riesgos Sanitarios. 2014 2014.

DE ANGELIS, C.; DRAZEN, J. M.; FRIZELLE, F. A.; HAUG, C.; HOEY, J.; HORTON, R.; KOTZIN, S.; LAINE, C.; MARUSIC, A.; OVERBEKE, A. J.; SCHROEDER, T. V.; SOX, H. C.; VAN DER WEYDEN, M. B.; INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL, E. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 911-912, Sep 11-17 2004.

DE ANGELIS, C. D.; DRAZEN, J. M.; FRIZELLE, F. A.; HAUG, C.; HOEY, J.; HORTON, R.; KOTZIN, S.; LAINE, C.; MARUSIC, A.; OVERBEKE, A. J.; SCHROEDER, T. V.; SOX, H. C.; VAN DER WEYDEN, M. B.; INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL, E. Is this clinical trial fully registered?--A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. **N Engl J Med**, v. 352, n. 23, p. 2436-2438, Jun 09 2005.

DHHS. Fda Lacks Comprehensive Data To Determine Whether Risk Evaluation And Mitigation Strategies Improve Drug Safety.: Department of Health and Human Services. Office of the Inspector General. 2013.

DIAS, M. F. A Agência Nacional de Vigilância e o Sistema Nacional de Farmacovigilância. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 2, n. 16, p. 2005.

DREYER, N. A.; BLACKBURN, S. C.; MT-ISA, S.; RICHARDSON, J. L.; THOMAS, S.; LAURSEN, M.; ZETSTRA-VAN DER WOUDE, P.; JAMRY-DZIURLA, A.; HLIVA, V.; BOURKE, A.; DE JONG-VAN DEN BERG, L. Direct-to-Patient Research: Piloting a New Approach to Understanding Drug Safety During Pregnancy. **JMIR Public Health Surveill**, v. 1, n. 2, p. e22, Jul-Dec 2015.

Drug-trial data. **Nature**, v. 495, n. 7439, p. 11, Mar. 7, 2013 2013.

EC. Procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. C. REGULATION: European Community. 2309/93/EEC 1993.

_____. **A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC):** European Commission 2009.

_____. **Commission Guideline — Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006.**: European Commission. 2012/C302/03 2012.

_____. **EudraVigilance Data Analysis System:** Eudravigilance. 2015 2013.

_____. **Mandatory e-reporting essentials:** Eudravigilance. 2015 2015.

_____. **Commission staff working document. Accompanying the document Commission Report Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012 – 2014).** European Commission. SWD(2016) 284 final 2016a.

_____. **Patient safety: Commission publishes report on activities to monitor medicine safety in EU.:** European Commission 2016b.

_____. **Report from the commission. Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012 – 2014).** European Commission. COM(2016) 498 final 2016c.

EDPS. Opinion of the European Data Protection Supervisor on the proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and on the proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.: European Data Protection Supervisor. 2009/C 229/04 2009.

_____. **The european guardian of personal data protection:** European Data Protection Supervisor. 2015 2015.

EEC. **Approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products:** European Economic Community. 65/65/EEC 1965.

EGBRINK, M. O.; M, I. J. The value of quantitative patient preferences in regulatory benefit-risk assessment. **J Mark Access Health Policy**, v. 2, n., p. 2014.

EGGER, G. F.; HEROLD, R.; RODRIGUEZ, A.; MANENT, N.; SWEENEY, F.; SAINT RAYMOND, A. European Union Clinical Trials Register: on the way to more transparency of clinical trial data. **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 6, n. 5, p. 457-459, Sep 2013.

EICHLER, H. G.; PETAVY, F.; PIGNATTI, F.; RASI, G. Access to patient-level trial data--a boon to drug developers. **N Engl J Med**, v. 369, n. 17, p. 1577-1579, Oct 24 2013.

EMA. **European Agency for the Evaluation of Medical Products: Lauch Eudralink.**: European Medicines Agency. EMEA/7542/03 2003a.

_____. **Mutual Recognition Agreements:** European Medicine Agency. EMEA/MRA/22/03 2003b.

_____. **Background to the pharmacovigilance legislation:** European Medicine Agency. 2015 2005a.

_____. **Note for guidance on planning pharmacovigilance activities.:** European Medicine Agency. CPMP/ICH/5716/03 2005b.

_____. **Reflection paper: publication of withdrawals of marketing authorisation applications for human medicinal products:** European Medicines Agency. EMEA/239350/2005 Rev.1 2005c.

_____. **Rules for the implementation of Regulation (EC) No 1049/2001 on access to EMEA documents.**: European Medicines Agency 2006.

_____. **Coordination of requests in relation to Access to Documents.** H. O. M. AGENCIES: European Medicines Agency. WIN/EMEA/0071 2007a.

_____. **Handling of Requests for Access to Documents.** H. O. M. AGENCIES: European Medicines Agency. SOP/EMA/0041 2007b.

_____. **Outline of a pilot project to rationalise international GMP inspection activities:** European Medicines Agency. EMEA/INS/GMP/430438/2007 2007c.

_____. **Principles to be Applied for the Deletion of Commercially Confidential Information for the Disclosure of EMEA Documents:** European Medicines Agency 2007d.

_____. **Redaction of Documents in relation to Access to Documents.** H. O. M. AGENCIES: European Medicines Agency. WIN/EMEA/0070 2007e.

_____. **Draft: EMEA Policy on the Practical Operation of Access to EMEA Documents.**: European Medicines Agency. EMEA/110196/2006/Final 2008a.

_____. **Output of the Draft EMEA Policy on The Practical Operation of Access to EMEA Documents in the Context of the Authorization and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary Use:** European Medicines Agency. EMEA/659316/2008/Final 2008b.

_____. **Recommendations on Transparency. Recommendations on transparency related to agendas/minutes on product related issues (implementation of Article 126b of Directive 2001/83/EC as amended and Article 80 of Regulation (EC) No 726/2004).** H. O. M. AGENCIES: European Medicines Agency. EMEA/623107/2008 2008c.

_____. **Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use** European Medicines Agency. EMEA/CHMP/15404/2007 2008d.

_____. **The EMEA Transparency Policy Draft for Public Consultation**: European Medicines Agency. EMEA/232037/2009 - rev 2009.

_____. **Benefit-risk methodology project. Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment**: European Medicines Agency. EMA/549682/2010 - Revision 1 2010a.

_____. **EudraVigilance access policy for medicines for human use.**: European Medicines Agency. EMA/759287/2009 2010b.

_____. **European Medicines Agency Policy on Access to Documents (related to medicinal products for human and veterinary use)**: European Medicines Agency. Policy/0043. EMEA/110196/2006 2010c.

_____. **Guideline on the investigation of bioequivalence**: European Medicines Agency. CPMP/EWP/QWP/1401/98 2010d.

_____. **Output of the European Medicines Agency Policy on Access to Documents Related to Medicinal Products for Human and Veterinary Use**: European Medicines Agency. EMA/127362/2006 2010e.

_____. **Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1**: European Medicines Agency. EMA/CHMP/600958/2010/Corr.* 2011a.

_____. **Benefit-risk methodology project. Work package 3 report: Field tests:** European Medicines Agency. EMA/718294/2011 2011b.

_____. **EudraVigilance access policy for medicines for human use:** European Medicines Agency. EMA/759287/2009 2011c.

_____. **Explanatory note: EudraVigilance access policy for medicines for human use.:** European Medicines Agency. EMA/529383/2011 2011d.

_____. **HMA/EMA Guidance document on the identification of commercially confidential information and protection of personal data within the structure of the marketing authorization (MA) dossier – release of information after granting of a marketing authorization:** Heads of Medicines Agencies / European Medicines Agency 2011e.

_____. **ICH guideline E2F on development safety update report. Step 5.** EMA/CHMP/ICH/309348/2008 2011f.

_____. **Overview of comments received on draft EudraVigilance access policy and implemented amendments.:** European Medicine Agency. EMA/432253/2009 2011g.

_____. **Questions and answers EMA-FDA GCP initiative. Report on the Pilot European Medicines Agency - US Food and Drug Administration Good Clinical Practice Initiative.:** European Medicine Agency. EMA/INS/GCP/614497/2011 2011h.

_____. **Benefit-risk methodology project. Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes:** European Medicines Agency. EMA/297405/2012 – Revision 1 2012a.

_____. **Good pharmacovigilance practices:** European Medicine Agency. 2015 2012b.

_____. **HMA/EMA Guidance document on the identification of commercially confidential information and protection of personal data within the structure of the marketing authorization (MA) dossier – release of information after granting of a marketing authorization.:** Heads of Medicines Agencies / European Medicines Agency 2012c.

_____. **ICH guideline E2C (R2). Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER).** European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/544553/1998 2012d.

_____. **Principles to be applied for the implementation of the HMA/EMA Guidance on the identification of CCI and PPD in MA Applications.** H. O. M. AGENCIES: Heads of Medicines Agencies 2012e.

_____. **Programme to rationalise international GMP inspections of active pharmaceutical ingredients/active substances manufacturers:** European Medicine Agency. EMA/INS/GMP/129953/2012 2012f.

_____. **Specific privacy statement. Public consultation of good pharmacovigilance practices (GVP).** European Medicine Agency. EMA/118632/2012 2012g.

_____. **Summary of Product Characteristics Advisory Group (SmPC AG) 2-year activity report (April 2011-November 2012):** European Medicines Agency. EMA/717996/2012 2012h.

_____. **European Medicines Agency receives interim decisions of the General Court of the EU on access to clinical and non-clinical information:** European Medicines Agency 2013a.

_____. **European Medicines Agency updates on development of its policy on publication and access to clinical-trial data. In-depth analysis of more than 1000 stakeholder' comments received on draft policy currently underway.** 2013b.

_____. **Final advice to the European Medicines Agency from the clinical trial advisory group on Clinical trial data formats:** European Medicines Agency. Clinical Trial Advisory Group CTAG2 2013c.

_____. **Final advice to the European Medicines Agency from the clinical trial advisory group on good analysis practice:** European Medicines Agency. Clinical Trial Advisory Group CTAG4 2013d.

_____. **Final advice to the European Medicines Agency from the clinical trial advisory group on legal aspects:** European Medicines Agency. Clinical Trial Advisory Group CTAG5 2013e.

_____. **Final advice to the European Medicines Agency from the clinical trial advisory group on Protecting Patient Confidentiality:** European Medicines Agency. Clinical Trial Advisory Group CTAG1 2013f.

_____. **Final advice to the European Medicines Agency on rules of engagement for accessing clinical trial data:** European Medicines Agency. Clinical Trial Advisory Group CTAG3 2013g.

_____. **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Rules of Procedure.:** European Medicines Agency. EMA/PRAC/567515/2012 (Rev.1) 2013h.

_____. **Procedural advice on publication of information on negative opinions and refusals of marketing authorisation applications for human medicinal products.:** European Medicines Agency. EMA/599941/2012 2013i.

_____. **Procedural advice on publication of information on withdrawals of applications related to the marketing authorization of human medicinal products:** European Medicines Agency. EMA/599977/2012 2013j.

_____. **Publication and access to clinical-trial data:** European Medicines Agency. Policy/0070. EMA/240810/2013 2013k.

_____. **Benefit-risk methodology project. Update on work package 5: Effects Table pilot (Phase I):** European Medicines Agency. EMA/74168/2014 2014a.

_____. **EFPIA submission of comments on 'Policy 0070 on publication and access to clinical-trial data':** European Medicine Agency 2014b.

_____. **EMA-EU MSs-FDA initiative on inspections for generic applications:** European Medicines Agency 2014c.

_____. **European Medicines Agency agrees policy on publication of clinical trial data with more user-friendly amendments. EMA Management Board to formally adopt policy in coming weeks.** 2014d.

_____. **European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use:** European Medicines Agency. EMA/240810/2013 2014e.

_____. **European Medicines Agency responds to concerns on its publication of clinical trial data policy:** European Medicines Agency 2014f.

_____. **Finalisation of the EMA policy on publication of and access to clinical trial data – Targeted consultation with key stakeholders in May 2014.** European Medicines Agency Oct. 02, 2014. 2014g

_____. **Guide on access to unpublished documents. Access to unpublished documents:** European Medicines Agency. EMA/304162/2014 2014h.

_____. **Member States involved in the EMA-EU MSs-FDA initiative on inspections for generic applications:** European Medicines Agency. EMA/INS/GCP/572935/2013 Rev. 1 2014i.

_____. **Minutes of the 84th meeting of the Management Board.** EMA/MB/325638/2014 2014j.

_____. **Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014.:** European Medicines Agency 2014k.

_____. **Questions and answers on the European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use:** European Medicines Agency. EMA/357536/2014 Corr1 2014l.

_____. **Questions and answers on the risk management plan (RMP) summary.:** European Medicines Agency. EMA/156738/2014 2014m.

_____. **Trial results: Modalities and timing of posting.:** European Medicine Agency 2014n.

_____. **Annex to the European Medicines Agency (EMA) Master Data Management Roadmap. Substance, Product, Organisation and Referential data.:** European Medicines Agency. EMA/187520/2015 2015a.

_____. **Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas.:** European Medicine Agency. 2015 2015b.

_____. **EU Clinical Trials Register. EU-CTR:** European Medicine Agency. 2015 2015c.

_____. **EudraGMDP database:** European Medicine Agency. 2015 2015d.

_____. **EudraPharm.:** European Medicine Agency. 2015 2015e.

_____. **European Medicines Agency (EMA) Master Data Management Roadmap. Substance, Product, Organisation and Referential data.:** European Medicines Agency EMA/730453/2014 2015f.

_____. **European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use.:** European Medicines Agency. EMA/759287/2009. Revision 2. 2015g.

_____. **The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance:** European Medicines Agency 2015h.

_____. **ICH guideline E2B (R3) - questions and answers. Step 5.:** European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/3943/2003 2015i.

_____. **ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide. Step 5.:** European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/287/1995 2015j.

_____. **ICH guideline E2C (R2) - questions and answers:** European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/271908/2014 2015k.

_____. **Introductory cover note to the List of European Union reference dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports.:** European Medicines Agency. EMA/606369/2012 (Rev.14) 2015l.

_____. **Joint Audit Programme:** European Medicine Agency. 2015. 2015m.

_____. **Mutual Recognition Agreements.** 2015 2015n.

_____. **Privacy statement:** European Medicine Agency. 2015 2015o.

_____. **Task Force for the implementation of International. Standards on Identification of Medicinal Products in the EU (i.e. EU ISO IDMP Task Force). Terms of Reference.:** European Medicines Agency. EMA/111947/2015 2015p.

_____. **Better safety for patients through EU-funded research:** European Medicines Agency 2016a.

_____. **Co-ordination of good-manufacturing-practice inspections:** European Medicines Agency 2016b.

_____. **Introduction to SPOR data services. SPOR data services: Delivering quality data services on Substances, Products, Organisations and Referentials to power EU regulatory activities.:** European Medicines Agency 2016c.

_____. **Overall high level plan for SPOR.:** European Medicines Agency 2016d.

_____. **Overview of comments received on 'Draft revision of EudraVigilance access policy for medicines for human use' (EMA/759287/2009):** European Medicines Agency. EMA/649218/2014 2016e.

_____. **PRAC 2016 work plan - FINAL.:** European Medicines Agency. EMA/148594/2016 2016f.

_____. **PROTECT: key results and recommendations.:** European Medicines Agency. EMA/180815/2016 2016g.

_____. **User Guidance for Marketing Authorisation Holders (MAHs) for PSUR Repository.**: European Medicines Agency. EMA/52449/2015 v5.0 2016h.

EMA; EC. **Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information**: European Medicine Agency. EMA/572454/2014 (Rev 17) 2014.

EMA; EC; FDA. **Confidentiality arrangements concluded between the EU (EC and EMEA) and the US (FDA/DHHS). Implementation plan for medicinal products for human use.**: European Medicine Agency 2004.

EMA; FDA. **EMEA-FDA GCP Initiative**: European Medicine Agency. EMEA/INS/GCP/541006/2008 2009a.

_____. **EMEA-FDA GCP Initiative. Terms of engagement and procedures for participating authorities.**: European Medicines Agency. Food and Drugs Administration. EMEA/INS/GCP/538414/2008 2009b.

_____. **EMA / FDA joint GMP inspection pilot programme. General principles.**: European Medicine Agency. EMA/660312/2010 2010a.

_____. **EMA / FDA joint GMP inspection pilot programme. Terms of reference and procedures for participating authorities (manufacturers of medicinal products).** European Medicine Agency. EMA/660316/2010 2010b.

_____. **Enhancing GMP inspection cooperation between the EMA and FDA. Moving from confidence-building to reliance upon**: European Medicines Agency. EMA/INS/GMP/942323/2011 2011a.

_____. **Report on the Pilot EMA-FDA GCP Initiative**: European Medicine Agency. EXT/INS/GCP/56289/2011 2011b.

_____. **EMA-EU MSs-FDA initiative on inspections for Generic Applications. Terms of engagements and procedures for participating authorities:** European Medicines Agency. Food and Drug Administration. EMA/INS/GCP/644751/2012 2013.

EMA; FDA; TGA. **Interim report on the International API Inspection Pilot Programme:** European Medicines Agency. EMA/607491/2010 2010.

EMA; HMA. **Joint Audit Programme for EEA GMP Inspectorates:** European Medicine Agency. EMEA/INS/GMP/313474/2006 2006.

EP. **Protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data:** European Parliament. 95/46/EC 1995.

_____. **Approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use:** European Parliament. Directive 2001/20/EC 2001a.

_____. **Protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data:** European Parliament. 45/2001 2001b.

_____. **Laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.:** European Parliament. EC N. 726/2004 2004.

_____. **Medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004:** European Parliament. EC n. 1901/2006 2006.

_____. **Amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products.:** European Parliament. 1235/2010 2010a.

_____. **Amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.:** European Parliament. 2010/84/EU 2010b.

_____. **Amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance.:** European Parliament. 2012/26/EU 2012a.

_____. **Amending Regulation (EC) No 726/2004 as regards pharmacovigilance.:** European Parliament. 1027/2012 2012b.

_____. **Regulation (EU) n. 520/2012. The performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.:** European Parliament 2012c.

_____. **Clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.:** European Parliament. EU 536/2014 2014.

EP; EU. **Community code relating to medicinal products for human use.** Directive 2001/83/EC: European Parliament and European Union. Directive 2001/83/EC 2001a.

_____. **Public access to European Parliament, Council and Commission documents:** European Parliament and European Union. Regulation 1049/2001/EC 2001b.

_____. **Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency**: European Parliament and European Union. Regulation 726/2004/EC 2004.

EU. Establishing a list of third countries with a regulatory framework applicable to active substances for medicinal products for human use and the respective control and enforcement activities ensuring a level of protection of public health equivalent to that in the Union, in accordance with Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.: European Union. 2012/715/EU 2012.

_____. **Amending Implementing Decision 2012/715/EU establishing a list of third countries with a regulatory framework applicable to active substances for medicinal products for human use and the respective control and enforcement activities ensuring a level of protection of public health equivalent to that in the Union.**: European Union. 2015/1057 2015.

EUDRACT, E. C. T. D.-. European Commission. European Medicine Agency. 2014 2004.

FACEBOOK. **FDA on Facebook**: Food and Drug Administration 2016.

FDA. **Guidance for Industry: Product Recalls, Including Removals and Corrections.**: Food and Drug Administration 2003.

_____. **Guidance for Industry. E2E Pharmacovigilance Planning.**: Food and Drug Administration 2005a.

_____. **Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment.**: Food and Drug Administration 2005b.

_____. **Guidance for Industry. MedWatch Form FDA 3500A: Mandatory Reporting of Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps):** Food and Drug Administration 2005c.

_____. **Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment.:** Food and Drug Administration 2005d.

_____. **Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.:** Food and Drug Administration 2007.

_____. **Identification of Drug and Biological Products Deemed to Have Risk Evaluation and Mitigation Strategies for Purposes of the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.:** Food and Drug Administration. FDA-2008-N-0174 2008.

_____. **Draft Guidance for Industry. Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications.:** Food and Drug Administration 2009a.

_____. **Report to Committee on Appropriations. Report on FDA's Approach to Medical Product Supply Chain Safety In Response to the Joint Explanatory Statement to Accompany H.R. 1105 The Omnibus Appropriations Act, 2009.:** Food and Drug Administration 2009b.

_____. **Report to Congress. Changing the future of drug safety: FDA initiatives to strengthen and transform the drug safety system.:** Food and Drug Administration 2009c.

_____. **Template for Proposed REMS and REMS Supporting Document for a REMS that includes elements Other Than only a Medication Guide and Timetable for Submission of Assessments.:** Food and Drug Administration 2009d.

_____. **Template for Proposed REMS and REMS Supporting Document for a REMS that includes Only a Medication Guide and Timetable for Submission of Assessments.**: Food and Drug Administration 2009e.

_____. **VAERS Overview**: Food and Drug Administration 2009f.

_____. **FDA 101: Product Recalls From First Alert to Effectiveness Checks.**: Food and Drug Administration 2010.

_____. **Advancing Regulatory Science at FDA. A strategic plan.**: Food and Drug Administration 2011a.

_____. **FDA Transparency Initiative: Improving Transparency to Regulated Industry.**: Food and Drug Administration 2011b.

_____. **Guidance for Industry. E2F Development Safety Update Report.**: Food and Drug Administration 2011c.

_____. **Guidance Medication Guides. Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).** Food and Drug Administration 2011d.

_____. **Industry Guidance. Information on Recalls of FDA Regulated Products.**: Food and Drug Administration 2011e.

_____. **REMS Integration Initiative.**: Food and Drug Administration 2011f.

_____. **Drug Safety Report. Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs. Establishing Premarket Safety Review and Marketed Drug Safety as Equal Priorities at FDA's Center for Drug Evaluation and Research.**: Food and Drug Administration 2012a.

_____. **Drug safety. Highlights of FDA's report, Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs.**: Food and Drug Administration 2012b.

_____. **Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA):** Food and Drug Administration 2012c.

_____. **Food and Drug Administration Transparency Initiative: Exploratory Program to Increase Access to the Agency's Compliance and Enforcement Data:** Food and Drug Administration 2012d.

_____. **Guidance. Classifying Significant Postmarketing Drug Safety Issues.**: Food and Drug Administration 2012e.

_____. **Guidance. Drug Safety Information – FDA's Communication to the Public (rev 1). Draft.**: Food and Drug Administration 2012f.

_____. **Background Materials. REMS Standardization and Evaluation Public Meeting.**: Food and Drug Administration 2013a.

_____. **Good Review Practice: Clinical Review Template:** Food and Drug Administration. MAPP 6010.3 Rev. 1 2013b.

_____. **Permanent Discontinuance or Interruption in Manufacturing of Certain Drug or Biological Products.**: Food and Drug Administration 2013c.

_____. **Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies. Notice of Public Meeting. Request for Comments.**: Food and Drug Administration. Docket No. FDA-2013-N-0502 2013d.

_____. **Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages:** Food and Drug Administration 2013e.

_____. **Drug Safety Update. Initiatives, Programs, Innovation and Ongoing Work.:** Food and Drug Administration 2014a.

_____. **Good Review Practice: Statistical Review Template:** Food and Drug Administration. MAPP 6010.4 2014b.

_____. **Guidance for Industry. E2B(R3). Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Implementation Guide. Data Elements and Message Specification.:** Food and Drug Administration 2014c.

_____. **Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations:** Food and Drug Administration 2014d.

_____. **Manual of Policies and Procedures. MAPP 4151.3 (Rev. 3). Drug Safety Oversight Board (DSB).** Food and Drug Administration 2014e.

_____. **Manual of Policies and Procedures. MAPP 4190.1 (Rev. 2). Drug Shortage Management.:** Food and Drug Administration 2014f.

_____. **Model Bioequivalence Data Summary Tables:** Food and Drugs Administration 2014g.

_____. **REPORT: Standardizing and Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).** Food and Drug Administration 2014h.

_____. **Adverse Event Reporting for Outsourcing Facilities Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Guidance for Industry:** Food and Drug Administration 2015a.

_____. **Assessing CDER's Drug Safety. Related Regulatory Science Needs and Identifying Priorities.**: Food and Drug Administration 2015b.

_____. **Cargo Thefts:** Food and Drug Administration 2015c.

_____. **Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs):** U.S. Food and Drug Administration 2015d.

_____. **Memoranda of Understanding and Other Cooperative Arrangements:** Food and Drug Administration. 2015 2015e.

_____. **Questions and Answers on Guidance for Industry: Medication Guides - Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).** Food and Drug Administration 2015f.

_____. **Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modifications and Revisions. Guidance for Industry.:** Food and Drug Administration 2015g.

_____. **Stay informed:** Food and Drug Administration 2015h.

_____. **Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS):** Food and Drug Administration 2016a.

_____. **Common Technical Document (CTD) Modules/Sections Corresponding to Summary Data Tables in Bioequivalence Submissions to ANDAs:** Food and Drugs Administration 2016b.

_____. **Comunicaciones de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos en español.:** Food and Drug Administration 2016c.

_____. **Drug Alerts and Statements.**: Food and Drug Administration 2016d.

_____. **Drug Safety Communications:** Food and Drug Administration 2016e.

_____. **Drug Shortages 2:** Food and Drug Administration 2016f.

_____. **FDA Approved drug products:** Food and Drug Administration 2016g.

_____. **FDA Drug Info Rounds Video:** Food and Drug Administration 2016h.

_____. **FDA Drug Safety Podcasts:** Food and Drug Administration 2016i.

_____. **FDA Regional Implementation Specifications for ICH E2B(R3) Implementation. Postmarket Submission of Individual Case Safety Reports for Drugs and Biologics, Excluding Vaccines. Technical Specifications Document.:** Food and Drug Administration 2016j.

_____. **Good Review Practices: Clinical Pharmacology Review of New Molecular Entity (NME) New Drug Applications (NDAs) and Original Biologics License Applications (BLAs):** Food and Drug Administration. MAPP 4000.4 Rev.1 2016k.

_____. **Guidance for Industry. E2C(R2) Periodic Benefit- Risk Evaluation Report (PBRER).** Food and Drug Administration 2016l.

_____. **Import Alerts:** Food and Drug Administration 2016m.

_____. **Index to Drug-Specific Information:** Food and Drug Administration 2016n.

_____. **Medication Guides:** Food and Drug Administration 2016o.

_____. **MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products:** Food and Drug Administration 2016p.

_____. **MedWatch. Consumer voluntary Reporting. Form FDA 3500B.:** Food and Drug Administration 2016q.

_____. **MedWatch. For voluntary reporting. Form FDA 3500.:** Food and Drug Administration 2016r.

_____. **Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations:** Food and Drug Administration 2016s.

_____. **Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS):** Food and Drug Administration 2016t.

_____. **Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS):** Food and Drug Administration 2016u.

_____. **Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Letters to Sponsor/Applicants Requesting Labeling Changes.:** Food and Drug Administration 2016v.

_____. **Safety Labeling Change Orders:** Food and Drug Administration 2016w.

FDA; ANVISA. **Declaração de cooperação entre a administração de alimentos e medicamentos dos estados unidos da américa e a agência nacional de vigilância sanitária do brasil em relação à cooperação para ampliar atividades de interesse mútuo.**: Food and Drug Administration 2012.

FDA; TGA; ANVISA; CANADA, H. **Declaração de cooperação entre a administração de alimentos e medicamentos dos estados unidos da américa a administração australiana de bens terapêuticos a agência nacional de vigilância sanitária do brasil e a divisão de alimentos e produtos para a saúde do Canadá relacionada com a cooperação no âmbito do programa de auditoria única de produtos para a saúde.**: Food and Drug Administration 2012.

FDA, E. T. **Pilot project to rationalise international GMP inspection activities. Rules of engagement and procedures for participating authorities (active pharmaceutical ingredients/active substances)**: European Medicines Agency. EMEA/INS/GMP/414323/2008 2009

FISCHHOFF, B. Good decision making requires good communication. **Drug Saf**, v. 35, n. 11, p. 983-993, Nov 1 2012.

FITT, H. ENCePP: Strengthening methodology, transparency and independence. **Clinical Therapeutics**, v. 35, n. 8, Supplement, p. e116, 8// 2013.

FLETCHER, C.; DRIESSEN, S.; BURGER, H. U.; GERLINGER, C.; BIESHEUVEL, E.; EFSPI. European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry's position on access to clinical trial data. **Pharm Stat**, v. 12, n. 6, p. 333-336, Nov-Dec 2013.

FLICKR. **Recalled Product Photos on Flickr.**: Food and Drug Administration 2016.

FOI. **Unpublished FDA FOIA Records: Search & Download NOW!**: Freedom of information Services. 2014 2014.

FREITAS, M. **Defining priorities, strategies and mechanisms for regulatory convergence and harmonization. Overview of regulatory capacity and NRA priorities based on PRAIS data and NRA survey.** VII Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization Conference. Ottawa, Canada. : 17 p. 2013.

FREY, K.; CEPIK, M.; VAZ, J. C.; EISENBERG, J.; FOWLER, M. B.; ASSUNPÇÃO, R. O. O acesso à informação. In: B. W. SPECK (Ed.). **Caminhos da Transparência.** Campinas: Editora da Unicamp, 2002. O acesso à informação

GARATTINI, S.; BERTELE, V. Europe's opportunity to open up drug regulation. **BMJ**, v. 340, n., p. c1578, Mar 30 2010.

GMC. **Resolução Mercosul/GMC/RES. n. 34/12. Procedimentos comuns para as inspeções nos estabelecimentos farmacêuticos nos estados partes e conteúdo mínimo de relatórios de inspeção nos estabelecimentos farmacêuticos nos estados partes (revogação da res. GMC nº 16/09).** Grupo Mercado Comum 2012.

GOLDSTEIN, J. **Why Secrecy Still Shrouds FDA Drug Rejections.** The Wall Street Journal 2008.

GOUVEIA, B. G.; RIJO, P.; GONCALO, T. S.; REIS, C. P. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 7, n. 2, p. 87-96, Apr-Jun 2015.

GROGAN, K. **Critics unconvinced as Roche expands access to data.** PharmaTimes Online: PharmaTimes Online 2013.

HABIBI, R.; LEXCHIN, J. Quality and quantity of information in summary basis of decision documents issued by health Canada. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e920382014.

HAMBURG, M. Newsmaker interview. Margaret Hamburg aims to strengthen FDA science. Interview by Robert Koenig. **Science**, v. 325, n. 5942, p. 802, Aug 14 2009.

HAMBURG, M. A.; SHARFSTEIN, J. M. The FDA as a public health agency. **N Engl J Med**, v. 360, n. 24, p. 2493-2495, Jun 11 2009.

HARRIS, G. **Drug Agency May Reveal More Data on Actions**. The New York Times 2009.

HARRISON, C. GlaxoSmithKline opens the door on clinical data sharing. **Nat Rev Drug Discov**, v. 11, n. 12, p. 891-892, Dec 2012.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J. A extensão da propriedade intelectual através do sigilo do registro de medicamentos: empecilhos à política de medicamentos genéricos. **RECIIS – R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde**, v. 2, n. 2, p. 72008.

HC. **Regulatory Transparency and Openness Framework**: Health Canada. 2014 2014.

HEY, S. P.; KESSELHEIM, A. S. The FDA, Juno Therapeutics, and the ethical imperative of transparency. **BMJ**, v. 354, n., p. i4435, Aug 15 2016.

HL7. **About HL7**: Health Level Seven International 2016.

HMA. Heads of Medicines Agencies. 2013 2013.

HMA; EMA. **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 1)**: European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. EMA/838713/2011 (Rev 1) 2014.

_____. **Draft on Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2)**: European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. EMA/838713/2011 (Rev 2) 2016.

HRYNASZKIEWICZ, I.; NORTON, M. L.; VICKERS, A. J.; ALTMAN, D. G. Preparing raw clinical data for publication: guidance for journal editors, authors, and peer reviewers. **BMJ (CR)-print**, v. 340, n. 8, p. c1812010.

HUERTA, C.; ABBING-KARAHAGOPIAN, V.; REQUENA, G.; OLIVA, B.; ALVAREZ, Y.; GARDARSDOTTIR, H.; MIRET, M.; SCHNEIDER, C.; GIL, M.; SOUVEREIN, P. C.; DE BRUIN, M. L.; SLATTERY, J.; DE GROOT, M. C.; HESSE, U.; ROTTENKOLBER, M.; SCHMIEDL, S.; MONTERO, D.; BATE, A.; RUIGOMEZ, A.; GARCIA-RODRIGUEZ, L. A.; JOHANSSON, S.; DE VRIES, F.; SCHLIENGER, R. G.; REYNOLDS, R. F.; KLUNGEL, O. H.; DE ABAJO, F. J. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25 Suppl 1, n., p. 56-65, Mar 2016.

HUGHES, D.; WADDINGHAM, E.; MT-ISA, S.; GOGINSKY, A.; CHAN, E.; DOWNEY, G. F.; HALLGREEN, C. E.; HOCKLEY, K. S.; JUHAERI, J.; LIEFTUCHT, A.; METCALF, M. A.; NOEL, R. A.; PHILLIPS, L. D.; ASHBY, D.; MICALLEFF, A.; GROUP, P. B.-R. Recommendations for benefit-risk assessment methodologies and visual representations. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25, n. 3, p. 251-262, Mar 2016.

ICH. **Structure and content of clinical study reports. E3.** : International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Version 4 1995.

_____. **Final Concept Paper. E2E: Pharmacovigilance Planning.**: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2002.

_____. **Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use.**: International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. M4(R4) 2004a.

_____. **Pharmacovigilance Planning. E2E.:** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2004b.

_____. **Final Concept Paper. E2F: Development Safety Update report.:** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2006.

_____. **Development Safety Update Report. E2F.:** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2010a.

_____. **Final Business Plan. Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs E2C(R2) and gap and potential improvement analysis of ICH E2C, E2E and E2F.:** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2010b.

_____. **Final Concept Paper. Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs E2C(R2) and gap and potential improvement analysis of ICH E2C, E2E and E2F.:** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2010c.

_____. **Final Concept Paper. E3 Q&As. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports.:** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2011.

_____. **Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER). E2C(R2).** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2012.

_____. **Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).** E. W. GROUP: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH M8 2015.

_____. **Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information.:** International Conference on Harmonisation. M2 2016a.

_____. **ICH membership application:** International Conference of Harmonization. ICH2016/34 2016b.

_____. **MedDRA Terminology.:** International Conference on Harmonisation. M1 2016c.

ICMJE. **Clinical Trials Registration:** International Committee of Medical Journals Editors. 2015 2015.

ICMRA. **Fact sheet:** International Coalition of Medicines Regulatory Authorities 2014.

IFAI. **Lineamientos que habrán de observar las dependencias y entidades de la administración pública federal para la publicación de las obligaciones de transparencia señaladas en el artículo 7 de la ley federal de transparencia y acceso a la información pública.:** Instituto Federal De Acceso a la Información Pública 2006.

_____. Instituto Federal de Acceso a la Información y Protección de Datos. 2014 2014.

IMI. **Innovative Medicines Initiative (IMI).** Innovative Medicines Initiative 2016.

INFOMEX. Sistema Infomex del Gobierno Federal. 2014 2014.

INPI. **Patente:** Instituto Nacional da Propriedade Intelectual. 2015 2014.

INTERFARMA. **Sem travessas para conter expansão:** Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa 2015.

INVIMA. **Consultas, Registros y Documentos Asociados:** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. 2014 2014.

IOM. **Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series.:** Institute of Medicine 2006.

IPRF. International Pharmaceutical Regulators Forum. 2014 2014.

ISDB. **Declaração da ISDB sobre o Avanço Terapêutico no Uso de Medicamentos.:** Sociedade Internacional de Boletins sobre Medicamentos. 2001.

ISO. **Health informatics. Identification of medicinal products. Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging.:** International Standardization Organization. 11239:2012 2012a.

_____. **Health informatics. Identification of medicinal products. Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on substances.:** International Standardization Organization. 11238:2012 2012b.

_____. **Health informatics. Identification of medicinal products. Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated medicinal product information.:** International Standardization Organization. 11615:2012 2012c.

_____. **Health informatics. Identification of medicinal products. Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated**

pharmaceutical product information.: International Standardization Organization. 11616:2012 2012d.

_____. **Health informaticS. Identification of medicinal products. Data elements and structures for the unique identification and exchange of units of measurement.:** International Standardization Organization. 11240:2012 2012e.

_____. International Organization for Standardization. 2015 2015.

JOHNSON, F. R.; ZHOU, M. Patient Preferences in Regulatory Benefit-Risk Assessments: A US Perspective. **Value Health**, v. 19, n. 6, p. 741-745, Sep - Oct 2016.

KLEIN, A. V.; HARDY, S.; LIM, R.; MARSHALL, D. A. Regulatory Decision Making in Canada-Exploring New Frontiers in Patient Involvement. **Value Health**, v. 19, n. 6, p. 730-733, Sep - Oct 2016.

KLUNGEL, O. H.; KURZ, X.; DE GROOT, M. C.; SCHLIENGER, R. G.; TCHERNY-LESSENOT, S.; GRIMALDI, L.; IBANEZ, L.; GROENWOLD, R. H.; REYNOLDS, R. F. Multi-centre, multi-database studies with common protocols: lessons learnt from the IMI PROTECT project. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25 Suppl 1, n., p. 156-165, Mar 2016.

KMIETOWICZ, Z. Roche says it will not relinquish control over access to clinical trial data. **BMJ**, v. 346, n., p. f13742013.

Launch of Eudrapharm database. **Health & Medicine Week**, v., n., p. 1416, Mar 5 2007.

LEONG, J.; MCAUSLANE, N.; WALKER, S.; SALEK, S. Is there a need for a universal benefit-risk assessment framework for medicines? Regulatory and industry perspectives. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 22, n. 9, p. 1004-1012, Sep 2013.

LEONG, J.; SALEK, S.; WALKER, S. **Benefit-Risk Assessment of Medicines: The Development and Application of a Universal Framework for Decision-Making and Effective Communication**. Switzerland: Adis. 2015. 317 p.

LEONG, J.; WALKER, S.; SALEK, S. A practical approach to communicating benefit-risk decisions of medicines to stakeholders. **Front Pharmacol**, v. 6, n., p. 992015.

LEONG WAI YEEN, J.; SALEK, S.; WALKER, S. Strategy for communicating benefit-risk decisions: a comparison of regulatory agencies' publicly available documents. **Front Pharmacol**, v. 5, n., p. 2692014.

LOPES, R. A. **Metanálise de estudos de bioequivalência: Avaliação da intercambiabilidade de medicamentos anti-hipertensivos registrados no Brasil**. p. - Programa de pos-graduacao em ciencias da saude., Universidade de Brasilia, Brasilia, 2009.

LURIE, P.; CHAHAL, H. S.; SIGELMAN, D. W.; STACY, S.; SCLAR, J.; DDAMULIRA, B. Comparison of content of FDA letters not approving applications for new drugs and associated public announcements from sponsors: cross sectional study. **BMJ**, v. 350, n., p. h2758, Jun 10 2015.

MARCKMANN, G.; STRECH, D. [Data transparency - an ethical imperative? Approaching the issues]. **Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes**, v. 105, n. 3, p. 207-2132011.

MARLIN, A. **Experiência de outros países com lei de acesso à informação (LAI)**. Seminário IPLAN 2012.

MATHIEU, S.; BOUTRON, I.; MOHER, D.; ALTMAN, D. G.; RAVAUD, P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials and published primary outcomes in randomized controlled trials. **JAMA**, v. 302, n. 9, p. 977-984, Sep 2 2009.

MDSAP. **MDSAP Policy and Definition Documents: Medical Device Single Audit Program.** 2014 2014.

MEDDRA. **Welcome to the ICH MedDRA website: Medical Dictionary for Regulatory Activities** 2016.

MELLO, M. M.; FRANCER, J. K.; WILENZICK, M.; TEDEN, P.; BIERER, B. E.; BARNES, M. Preparing for responsible sharing of clinical trial data. **N Engl J Med**, v. 369, n. 17, p. 1651-1658, Oct 24 2013.

MENDEL, T. **Liberdade de informação: um estudo de direito comparado.** UNESCO. Brasilia.: 162 p. 2009.

_____. **RTI Rating Data Analysis Series: Overview of Results and Trends:** Access Info Europe. Centre for Law and Democracy 2013.

META. **Medicines Transparency Alliance: A review of the pilot.:** Medicines Transparency Alliance. 2015 2010.

MEXICO. **Reglamento de la ley federal de transparencia y acceso a la informacion publica gubernamental:** Camara de Diputados Del H. Congreso de la Union. Secretaría General. Secretaría de Servicios Parlamentarios. 2003.

_____. **Reglamento de la ley federal de archivos.:** Camara de Diputados Del H. Congreso de la Union. Secretaría General. Secretaría de Servicios Parlamentarios. 2013.

MHRA. **Freedom of Information (FOI) Publication Scheme:** Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2005.

MORIMOTO, K.; KAWASAKI, S.; YOSHIDA, Y. [Twenty-year History and Future Challenges in Transparency Enhancement of Review Process for Approval: Focus on Public Release of Review Reports regarding New Drugs and Medical Devices]. *Yakushigaku Zasshi*, v. 50, n. 1, p. 64-772015.

MS. **Portaria n. 577, de 20 de Dezembro de 1978.** : Ministério da Saúde. 1978.

_____. **Resolução n. 251, de 07 de agosto de 1997.**: Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. 1997.

_____. **Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998.**: Ministério da Saúde. 1998a.

_____. **Portaria n. 802, de 08 de outubro de 1998. Instituir o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos.**: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. 1998b.

_____. **Portaria n. 6, de 29 de janeiro de 1999. A prova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998 que instituiu o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.**: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. 1999.

_____. **Portaria n. 696, de 07 de maio de 2001. Intituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa.**: Ministerio da Saude 2001.

_____. **Portaria n. 1.660, de 22 de Julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS.**: Ministerio da Saude. 2009.

_____. **Portaria n. 1.583, de 19 de Julho de 2012. Dispoe, no âmbito do Ministério da Saúde e entidades a ele vinculadas, sobre a execução da Lei n. 12.527, de 18 de novembro de 2011, que versa sobre a Lei de Acesso à**

Informação, e do Decreto n. 7.724, de 16 de maio de 2012, que a regulamenta.: Ministério da Saúde. 2012.

_____. **Portaria n.529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).** Ministério da Saúde. 2013.

_____. **FormSUS:** Ministério da Saúde 2016a.

_____. **Política Nacional de Informação e Informática.:** Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Monitoramento e Avaliação do SUS. 2016b.

NAKAGAWA, M. **Introdução à Controladoria.** São Paulo: Atlas. 1993

NIH. **About Dailymed:** National Institutes of Health 2016a.

_____. **MedlinePlus. Drugs, Herbs and Supplements.:** National Institutes of Health 2016b.

NISEN, P.; ROCKHOLD, F. Access to patient-level data from GlaxoSmithKline clinical trials. **N Engl J Med**, v. 369, n. 5, p. 475-478, Aug 1 2013.

OAG. **Report of the Auditor General of Canada to the House of Commons. Chapter 4 - Regulating Pharmaceutical Drugs.:** Office of the Auditor General 2011.

OECD. **Regulatory Impact Analysis in OECD Countries Challenges for developing countries:** Organisation for Economic Co-operation and Development 2005.

_____. **Building an Institutional Framework for Regulatory Impact Analysis (RIA): Guidance for Policy Makers**: Organisation for Economic Co-operation and Development 2008.

OGP. **Declaração de Governo Aberto**: Open Government Partnership 2011.

_____. **Open Government Partnership** 2016.

OMBUDSMAN, E. **Draft recommendation of the European Ombudsman in his inquiry into complaint 2493/2008/(BB)TS against the European Medicines Agency.**: European Ombudsman 2012.

_____. **EMA policy on publication of and access to clinical-trial data**: European Ombudsman 2014.

PAHO. **Strengthening National Regulatory Authorities for Medicines and Biologicals (document CD50/20) [online]**. Washington (DC): Pan American Health Organization 2010.

_____. **Good Pharmacovigilance Practices for the Americas**. Washington, D.C., p.73. 2011

_____. **PAHO launches Regional Platform on Access and Innovation for Health Technologies**. Washington, D.C.: Pan America Health Organization. 2014 2012.

_____. **Sixteen years promoting Good Regulatory Practices in the Region of the Americas. Recommendations and next steps**. Pan American Health Organization. VII Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH): Sep. 07, p.19. 2013

_____. **System for Evaluation of the National Regulatory Authorities for Medicines**: Pan American Health Organization. 2014 2014.

PAPATHANASIOU, P.; BRASSART, L.; BLAKE, P.; HART, A.; WHITBREAD, L.; PEMBREY, R.; KIEFFER, J. Transparency in drug regulation: public assessment reports in Europe and Australia. **Drug Discov Today**, v. 21, n. 11, p. 1806-1813, Nov 2016.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: Teoria e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1995. 583 p.

PERKINS, V. A. **Global Identification of Medicinal Products (IDMP)** 2016.

PERUZZOTTI, E. Accountability. In: L. AVRITZER (Ed.). **Corrupção. Ensaios e críticas**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2008. Accountability, p.598

PHILLIPS, D. P.; CHRISTENFELD, N.; GLYNN, L. M. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. **Lancet**, v. 351, n. 9103, p. 643-644, Feb 28 1998.

PHRMA. Principles on Conduct of Clinical Trials and Communication of Clinical Trial Results v., n., p. 2001.

_____. **Comments Concerning the Proposed Transatlantic Trade and Investment**.: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. USTR-2013-0019-0327 2013.

PIC/S. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme 2014.

PINHO, J. A. G. D.; SACRAMENTO, A. R. S. Accountability: já podemos traduzi-la para o português? **Revista de Administração Pública**, v. 43, n. 6, p. 2009.

PMDA. **Review Reports: Drugs:** Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 2016.

PRESCRIRE. Legal obligations for transparency at the European Medicines Agency: Prescrire's assessment over four years. **Prescrire International** v. 18, n. 103, p. 6, Out. 2009. 2009.

PROTECT. **Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium (PROTECT)** 2016a.

_____. **Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium (PROTECT) Benefit-Risk Website** 2016b.

PUTZEIST, M.; MANTEL-TEEUWISSE, A. K.; ARONSSON, B.; ROWLAND, M.; GISPEN-DE WIED, C. C.; VAMVAKAS, S.; HOES, A. W.; LEUFKENS, H. G.; EICHLER, H. G. Factors influencing non-approval of new drugs in Europe. **Nat Rev Drug Discov**, v. 11, n. 12, p. 903-904, Dec 2012.

RAMALHO, P. I. S. Insulamento burocrático, accountability e transparência:dez anos de regulação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Revista do Serviço Público**, v. 60, n. 4, p. 337-3642009a.

_____. **Regulação e Agências Reguladoras. Governança e Análise de Impacto Regulatório.** ANVISA. Brasília. : 288 p. 2009b.

RAYNOR, D. K.; BRYANT, D. European Public Assessment Report (EPAR) summaries for the public: are they fit for purpose? A user-testing study. **BMJ Open**, v. 3, n. 9, p. e003185, Sep 18 2013.

REQUENA, G.; HUERTA, C.; GARDARSDOTTIR, H.; LOGIE, J.; GONZALEZ-GONZALEZ, R.; ABBING-KARAHAGOPIAN, V.; MIRET, M.; SCHNEIDER, C.; SOUVEREIN, P. C.; WEBB, D.; AFONSO, A.; BOUDIAF, N.; MARTIN, E.; OLIVA, B.;

ALVAREZ, A.; DE GROOT, M. C.; BATE, A.; JOHANSSON, S.; SCHLIENGER, R.; REYNOLDS, R.; KLUNGEL, O. H.; DE ABAJO, F. J. Hip/femur fractures associated with the use of benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs): a methodological approach to assess consistencies across databases from the PROTECT-EU project. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25 Suppl 1, n., p. 66-78, Mar 2016.

REYNOLDS, R. F.; KURZ, X.; DE GROOT, M. C.; SCHLIENGER, R. G.; GRIMALDI-BENSOUDA, L.; TCHERNY-LESSENOT, S.; KLUNGEL, O. H. The IMI PROTECT project: purpose, organizational structure, and procedures. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25 Suppl 1, n., p. 5-10, Mar 2016.

ROGAWSKI, M. A.; FEDEROFF, H. J. Disclosure of clinical trial results when product development is abandoned. **Sci Transl Med**, v. 3, n. 102, p. 102cm129, Sep 28 2011.

ROY, A. **Bringing Sunshine Into The FDA's Black Box**. Forbes 2010.

RTI. **Global Right of Information Rating**: Right To Information 2015.

SABATE, M.; FERRER, P.; BALLARIN, E.; ROTTENKOLBER, M.; AMELIO, J.; SCHMIEDL, S.; REYNOLDS, R.; KLUNGEL, O.; IBANEZ, L.; PACKAGE, P. W. Inpatient drug utilization in Europe: nationwide data sources and a review of publications on a selected group of medicines (PROTECT project). **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v. 116, n. 3, p. 201-211, Mar 2015.

SANTOS, J. L. L. D. Transparência Regulatória e Controle Social. In: (Ed.). **Experiências Exitosas em Regulação na América Latina e Caribe**. , 2012. Transparência Regulatória e Controle Social.

SCOPE. **Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Joint Action** 2016.

SILVA, G. H. T. D. A análise de impacto regulatório na Anvisa: uma estratégia de governança e melhoria da qualidade regulatória., v., n., p. 2012.

SOUSA, V. D. **Regulação técnica e bioética da participação de seres humanos em ensaios clínicos de bioequivalência** p. (Dissertação Mestrado) - Programa de pós-graduação em bioética, Universidade de Brasília, 2010.

_____. Regulatory transparency: Technical, legal and ethical aspects of access to regulatory applications (medicines dossier) - Brazilian approach. **Pharm Regul Aff**, v. 3, n. 3, p. 1, Sep. 2014 2014.

SOUSA, V. D.; SILVEIRA, D. Regulatory transparency: social, technical, and ethical aspects of clinical trial data access. **Rev Panam Salud Publica**, v. 37, n. 6, p. 430-434, Jun 2015.

SOUSA, V. D.; SILVEIRA, D.; RAMALHO, P. I. Sharing regulatory data as tools for strengthening health systems in the Region of the Americas. **Rev Panam Salud Publica**, v. 39, n. 05, p. 245–254 2016.

STANTON, D. **EFPIA and PhRMA Accused of Mobilising Patients Against EU Trial Transparency Plans** 2013.

TAFURI, G.; TROTTA, F.; LEUFKENS, H. G.; PANI, L. Disclosure of grounds of European withdrawn and refused applications: a step forward on regulatory transparency. **Br J Clin Pharmacol**, v. 75, n. 4, p. 1149-1151, Apr 2013.

TAICHMAN, D. B.; BACKUS, J.; BAETHGE, C.; BAUCHNER, H.; DE LEEUW, P. W.; DRAZEN, J. M.; FLETCHER, J.; FRIZELLE, F. A.; GROVES, T.; HAILEAMLAK, A.; JAMES, A.; LAINE, C.; PEIPERL, L.; PINBORG, A.; SAHNI, P.; WU, S. Sharing Clinical Trial Data--A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. **N Engl J Med**, v. 374, n. 4, p. 384-386, Jan 28 2016a.

_____. Sharing Clinical Trial Data: A Proposal From the International Committee of Medical Journal Editors. **Ann Intern Med**, v. 164, n. 7, p. 505-506, Apr 05 2016b.

TGA. **TGA approach to disclosure of commercially confidential information (CCI)**: Therapeutic Goods Administration 2014.

TOMIC, S.; FILIPOVIC SUCIC, A.; ILIC MARTINAC, A. Good manufacturing practice: the role of local manufacturers and competent authorities. **Arh Hig Rada Toksikol**, v. 61, n. 4, p. 425-436, Dec 2010.

TORJESEN, I. European Ombudsman ramps up action against European Medicines Agency over data transparency plans. **BMJ**, v. 348, n., p. g37332014.

The Transatlantic Trade and Investment Partnership (TTIP): A Civil Society Response to the Big Pharma wish list. Commons Network. 2014

TWITTER. **FDA Drug Info on Twitter.**: Food and Drug Administration 2016a.

_____. **FDA Recall Information on Twitter.** Food and Drug Administration 2016b.

UDO, R.; TCHERNY-LESSENOT, S.; BRAUER, R.; DOLIN, P.; IRVINE, D.; WANG, Y.; AUCLERT, L.; JUHAERI, J.; KURZ, X.; ABENHAIM, L.; GRIMALDI, L.; DE BRUIN, M. L. The risk of acute liver injury associated with the use of antibiotics--evaluating robustness of results in the pharmacoepidemiological research on outcomes of therapeutics by a European consortium (PROTECT) project. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25 Suppl 1, n., p. 47-55, Mar 2016.

UMC. **To Improve Worldwide Patient Safety.**: Uppsala Monitoring Center. 2015. 2015.

USA. **The Freedom of Information Act:** Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress 1966.

_____. **Regulatory Planning and Review:** White House 1993.

_____. **Paperwork Reduction Act.:** Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress 1995.

_____. **Circular A-130 (Transmittal Memorandum #04). Management of Federal Information Resources.** United State of America: Executive Office of the President. Office of Management and Budget. 2000.

_____. **The Freedom of Information Act. Memorandum for Heads of Federal Departments and Agencies.** D. O. JUSTICE. United State of America: Department of Justice. Office of the Attorney General 2001.

_____. **Guidelines for Ensuring and Maximizing the Quality, Objectivity, Utility, and Integrity of Information Disseminated by Federal Agencies.** United States of America: Executive Office of the President. Office of Management and Budget 2002.

_____. **FDA Transparency Initiative.** 2009 2009a.

_____. **The Freedom of Information Act (FOIA). Memorandum for Heads of Executive Departments and Agencies.** United State of America: Department of Justice. Office of the Attorney General 2009b.

_____. **Memorandum for the Heads of Executive Departments and Agencies. M-10-6. Open Government Directive.** United States of America: Executive Office of the President. Office of Management and Budget 2009c.

_____. **Transparency and Open Government. Presidential Memorandum for the Heads of Executive Departments and Agencies.** United State of America: White House 2009d.

_____. **Disclosure and Simplification as Regulatory Tools.** E. O. O. T. P. O. O. M. A. B. O. O. I. A. R. AFFAIRS: Executive Office of the President. Office of Management and Budget. Office of Information and Regulatory Affairs 2010a.

_____. **FDA Basics:** Food and Drug Administration. 2013 2010b.

_____. **FDA Transparency Initiative: Draft Proposals for Public Comment Regarding Disclosure Policies of the U.S. Food and Drug Administration.** D. O. H. A. H. S. F. A. D. A. T. T. FORCE 2010c.

_____. **Information Collection under the Paperwork Reduction Act:** Executive Office of the President. Office of Management and Budget. Office of Information and Regulatory Affairs 2010d.

_____. **Social Media, Web-Based Interactive Technologies, and the Paperwork Reduction Act.** : Executive Office of the President. Office of Management and Budget. Office of Information and Regulatory Affairs 2010e.

_____. **FDA Transparency Initiative: Draft Proposals for Public Comment to Increase Transparency by Promoting Greater Access to the Agency's Compliance and Enforcement Data.** D. O. H. A. H. S. F. A. D. A. T. T. FORCE: Department Of Health And Human Services. Food and Drug Administration. Transparency Task Force 2011a.

_____. **Food and Drug Administration Report on Good Guidance Practices. Improving Efficiency and Transparency.** D. O. H. A. H. S. F. A. D. ADMINISTRATION: Department Of Health And Human Services. Food and Drug Administration 2011b.

_____. **Improving Regulation and Regulatory Review**: White House 2011c.

_____. **Information to Assist in Responding to the President's Regulatory Compliance Memorandum**. D. O. H. A. H. S. F. A. D. A. T. T. FORCE 2011d.

_____. **Informing Consumers through Smart Disclosure**. E. O. O. T. P. O. O. M. A. B. O. O. I. A. R. AFFAIRS: Executive Office of the President. Office of Management and Budget. Office of Information and Regulatory Affairs 2011e.

_____. **The Open Government Partnership. National Action Plan for the United States of America**: White house 2011f.

_____. **Regulatory Compliance**. W. H. O. O. T. P. SECRETARY: White House. Office of the Press Secretary 2011g.

_____. **FDA launches openFDA to provide easy access to valuable FDA public data**: Food and Drug Administration 2014.

USTR. **Transatlantic Trade and Investment Partnership (TTIP)**. United States Trade Representative. USTR-2013-0019 2013.

WAGER, E.; FIELD, E. A.; GROSSMAN, L. Good publication practice for pharmaceutical companies. **Curr Med Res Opin**, v. 19, n. 3, p. 149-154 2003.

WARD, M. The International Generic Drug Regulators Pilot.(Regulatory harmonization) **WHO drug information (Winter 2014)**, v. 28, n. 1, p. 3 2014.

WHO. **WHO policy perspectives on medicines. Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality**: World Health Organization 2003.

_____. **Measuring Transparency in the Public Pharmaceutical Sector: Assessment Instrument:** World Health Organization 186 p. 2009a.

_____. **A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines:** World Health Organization 2009b.

_____. **14th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA) Recommendations.** 14th ICDRA. Singapore: World Health Organization: 16 p. 2010a.

_____. **WHO Policy Perspectives on Medicines. Continuity and Change Implementing the third WHO Medicines Strategy 2008-2013:** World Health Organization. WHO/EMP/2010.2 2010b.

_____. **15th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA) Recommendations.** 15th ICDRA. Estonia: World Health Organization. 26: 339-361 p. 2012.

_____. **Primary Registries:** World Health Organization. 2015 2015a.

_____. Regulatory collaboration. The International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). **WHO Drug Information**, v. 29, n. 1, p. 4, Apr 2 2015b.

_____. **Towards an accelerated roadmap for strengthening evidence-informed policy-making in the European Region. Report of the first technical expert meeting:** World Health Organization 2015c.

_____. **WHO collaborating centre for drug statistics methodology. International language for drug utilization research.:** World Health Organization. 2015 2015d.

_____. **World Health Organization Public Inspection Reports (WHOPIR) 2016.**

WISNIEWSKI, A. F.; BATE, A.; BOUSQUET, C.; BRUECKNER, A.; CANDORE, G.; JUHLIN, K.; MACIA-MARTINEZ, M. A.; MANLIK, K.; QUARCOO, N.; SEABROKE, S.; SLATTERY, J.; SOUTHWORTH, H.; THAKRAR, B.; TREGUNNO, P.; VAN HOLLE, L.; KAYSER, M.; NOREN, G. N. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. **Drug Saf**, v. 39, n. 6, p. 469-490, Jun 2016.

WOLFE, N.; GOTZSCHE, P. C.; BERO, L. Strategies for obtaining unpublished drug trial data: a qualitative interview study. **Syst Rev**, v. 2, n., p. 312013.

YOUTUBE. **US Food and Drug Administration channel**: Food and Drug Administration 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Indicadores e descritores para Análise de Impacto Regulatório

Qual é o objetivo da intervenção regulatória?

Para efeito desta análise, caracterize o Setor Regulado no campo abaixo. Considere descrever o setor produtivo envolvido.

SETOR REGULADO

Escala	1. Indicador de Prestação de Informações: Custos administrativos decorrentes da regulação relacionados à prestação de informações (notificação, guarda de informações, documentação exigida,	-120	Peso 1
160	Elimina obrigações relativas à produção, guarda, conservação e/ou envio de informações ou dados à autoridade sanitária, ou obrigações de prestação de informações a terceiros.	<input type="checkbox"/>	
100	Simplifica ou facilita os processos relativos à obrigação de produção, guarda, conservação e/ou envio de informações ou dados à autoridade sanitária, ou obrigações de prestação de informações a terceiros.	<input type="checkbox"/>	
60	Não altera rotinas ou processos ligados à obrigação de produção, guarda, conservação e/ou envio de informações ou dados à autoridade sanitária, ou obrigações de prestação de informações a terceiros.	<input type="checkbox"/>	
0	Modifica ou amplia obrigações já existentes de produção, guarda, conservação e/ou envio de informações ou dados à autoridade sanitária, ou obrigações de prestação de informações a terceiros.	<input type="checkbox"/>	
-120	Cria obrigações relacionadas à produção, guarda, conservação e/ou envio de informações ou dados à autoridade sanitária, ou obrigações de prestação de informações a terceiros, em uma situação que não possui as obrigações citadas.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Escala	2. Indicador de Obrigações para Exercício de Atividades: Custos administrativos decorrentes da regulação relacionados ao exercício de atividades (licenças, concessões, permissões ou autorizações)	0	Peso 4
260	Elimina todas as obrigações impostas pela ANVISA e relacionadas ao exercício de atividades tais como licenças, concessões, permissões ou autorizações.	<input type="checkbox"/>	
100	Diminui obrigações impostas pela ANVISA e relacionadas ao exercício de atividades tais como licenças, concessões, permissões ou autorizações.	<input type="checkbox"/>	
20	Não altera obrigações relacionadas ao exercício de atividades tais como licenças, concessões, permissões ou autorizações.	<input type="checkbox"/>	
0	Cria novas obrigações relacionadas ao exercício de atividades tais como licenças, concessões, permissões ou autorizações, as quais obtêm resposta automática da ANVISA.	<input checked="" type="checkbox"/>	
-60	Cria novas obrigações relacionadas ao exercício de atividades tais como licenças, concessões, permissões ou autorizações, as quais necessitam de manifestação da ANVISA com potencial de	<input type="checkbox"/>	
-140	Cria novas obrigações relacionadas ao exercício de atividades tais como licenças, concessões, permissões ou autorizações, as quais necessitam de manifestação da ANVISA e que potencialmente demandam mais de 6 meses para conclusão.	<input type="checkbox"/>	
Escala	3. Indicador de Infra Estrutura: Custos financeiros com infraestrutura decorrentes da regulação.	67	Peso 4
267	Diminui/elimina a necessidade de infraestrutura específica de grande porte para atendimento do regulamento (grandes espaços físicos, sistemas de informações robustos, equipamentos de produção etc).	<input type="checkbox"/>	
100	Diminui/elimina a necessidade de infraestrutura específica de pequeno porte para atendimento do regulamento (pequenos espaços físicos, software, equipamentos de informática etc).	<input type="checkbox"/>	
67	Não altera a necessidade de infraestrutura específica para atendimento do regulamento.	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Aumentaria a necessidade de infraestrutura específica de pequeno porte para atendimento do regulamento (pequenos espaços físicos, software, equipamentos de informática etc).	<input type="checkbox"/>	
-300	Aumentaria a necessidade de infraestrutura específica de grande porte para atendimento do regulamento (grandes espaços físicos, sistemas de informações robustos, equipamentos de produção	<input type="checkbox"/>	
Escala	4. Indicador de Recursos Humanos: Custos financeiros com recursos humanos decorrentes da	-150	Peso 2
350	Elimina a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas ao cumprimento da regulamentação, com diminuição do quadro de empregados	<input type="checkbox"/>	
150	Diminui a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas ao cumprimento da regulamentação, sem diminuição do quadro de empregados	<input type="checkbox"/>	
100	Não altera a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas ao cumprimento da regulamentação.	<input type="checkbox"/>	
0	Aumenta a necessidade de alocação de RH, exigindo treinamento ou capacitação dos funcionários para o cumprimento da regulamentação, não exigindo expansão do quadro de empregados.	<input checked="" type="checkbox"/>	
-300	Cria a necessidade de ampliação e treinamento intensivo do quadro de funcionários, ou a terceirização para o cumprimento da regulamentação.	<input checked="" type="checkbox"/>	

ANVISA

Escala	1. Indicador de Custo ou despesas Gerais: Despesas com diárias, passagens e/ou despesas de custeio;	100	
180	Elimina a necessidade de diárias, passagens e/ou despesas de custeio;	<input type="checkbox"/>	
100	Há tendência de reduzir a necessidade de diárias, passagens e/ou despesas de custeio;	<input checked="" type="checkbox"/>	100
60	Não há tendência de alterar as despesas com diárias, passagens e/ou despesas de custeio;	<input type="checkbox"/>	
0	Há tendência de aumentar a necessidade de diárias, passagens e/ou despesas de custeio;	<input type="checkbox"/>	
-80	Cria a necessidade de diárias, passagens e/ou despesas de custeio;	<input type="checkbox"/>	
Escala	2. Indicador de Infraestrutura TI: Impactos relacionados à necessidade de infraestrutura de TI.	-250	
100	Há tendência de diminuir a necessidade de infraestrutura TI (software, hardware ou qualquer outra estrutura diretamente relacionada a TI);	<input type="checkbox"/>	
0	Não há tendência de alterar a necessidade de infraestrutura TI (software, hardware ou qualquer outra estrutura diretamente relacionada a TI);	<input type="checkbox"/>	
-250	Há tendência de aumentar a necessidade de infraestrutura TI (software, hardware ou qualquer outra estrutura diretamente relacionada a TI);	<input checked="" type="checkbox"/>	-250
Escala	3. Indicador de Infraestrutura física: Impactos relacionados à necessidade de infraestrutura física(exceto TI).	0	
100	Há tendência de diminuir a necessidade de infraestrutura física (exceto TI);	<input type="checkbox"/>	
0	Não há tendência de alterar a necessidade de infraestrutura física (exceto TI);	<input checked="" type="checkbox"/>	0
-250	Há tendência de aumentar a necessidade de infraestrutura física (exceto TI);	<input type="checkbox"/>	
Escala	4. Indicador de Recursos Humanos: Custos com recursos humanos decorrentes da	0	
133	Elimina a necessidade de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, com a necessidade de realocação de servidores e/ou cargos para outras unidades organizacionais	<input type="checkbox"/>	
100	Diminui a necessidade de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, sem exigir a realocação de servidores e/ou cargos para outras unidades organizacionais	<input type="checkbox"/>	
67	Não altera a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação	<input type="checkbox"/>	
0	Aumenta a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, não exigindo expansão do quadro de servidores	<input checked="" type="checkbox"/>	0
-233	Aumenta a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, exigindo expansão do quadro de servidores	<input type="checkbox"/>	
Escala	5. Indicador de Arrecadação: Impactos sobre a arrecadação da Anvisa	0	
100	Há tendência de aumentar a arrecadação de taxas;	<input type="checkbox"/>	
0	Não há tendência de alterar a arrecadação de taxas;	<input checked="" type="checkbox"/>	0
-200	Há tendência de reduzir a arrecadação de taxas;	<input type="checkbox"/>	

SNVS			
Escala	1. Indicador de Despesas Gerais: Aumento de despesas com diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e gastos com obras de conservação e adaptação de bens imóveis decorrentes da regulação (Despesas de custeio, exceto recursos humanos)	0	Peso 2
250	Elimina a necessidade de diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e gastos com obras de conservação e adaptação de bens imóveis relacionadas ao tema da regulação;	<input type="checkbox"/>	
100	Reduz a necessidade de diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e gastos com obras de conservação e adaptação de bens imóveis relacionadas ao tema da regulação;	<input type="checkbox"/>	
0	Não altera a despesa com diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e gastos com obras de conservação e adaptação de bens imóveis;	<input checked="" type="checkbox"/>	
-200	Aumenta a necessidade de diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e gastos com obras de conservação e adaptação de bens imóveis relacionadas ao tema da regulação;	<input type="checkbox"/>	
-550	Cria a necessidade de diárias, passagens, material de consumo, serviços de terceiros e gastos com obras de conservação e adaptação de bens imóveis relacionadas ao tema da regulação;	<input type="checkbox"/>	
Escala	2. Indicador de Infraestrutura: Custos com infraestrutura decorrentes da regulação (Despesas de investimento)	0	Peso 5
450	Diminui/elimina a necessidade de infraestrutura específica de grande porte para atendimento do regulamento (grandes espaços físicos, sistemas de informações robustos, equipamentos de produção etc).	<input type="checkbox"/>	
100	Diminui/elimina a necessidade de infraestrutura específica de pequeno porte para atendimento do regulamento (pequenos espaços físicos, software, equipamentos de informática etc).	<input type="checkbox"/>	
0	Não altera a necessidade de infraestrutura específica para atendimento do regulamento.	<input checked="" type="checkbox"/>	
-200	Aumentaria a necessidade de infraestrutura específica de pequeno porte para atendimento do regulamento (pequenos espaços físicos, software, equipamentos de informática etc).	<input type="checkbox"/>	
-300	Aumentaria a necessidade de infraestrutura específica de grande porte para atendimento do regulamento (grandes espaços físicos, sistemas de informações robustos, equipamentos de produção etc).	<input type="checkbox"/>	
Escala	3. Indicador de Recursos Humanos: Custos com recursos humanos decorrentes da regulação.	60	Peso 5
220	Elimina a necessidade de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, com a necessidade de realocação de servidores e/ou cargos para outras unidades organizacionais	<input type="checkbox"/>	
100	Diminui a necessidade de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, sem exigir a realocação de servidores e/ou cargos para outras unidades organizacionais	<input type="checkbox"/>	
60	Não altera a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Aumenta a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, não exigindo expansão do quadro de servidores	<input type="checkbox"/>	
-240	Aumenta a necessidade de alocação de recursos humanos no desenvolvimento de atividades relacionadas a fiscalização, controle, acompanhamento e monitoramento das ações decorrentes da regulação, exigindo expansão do quadro de servidores	<input type="checkbox"/>	

CIDADÃO			
Grupo Acesso			
Escala	1. Indicador de Disponibilidade: Disponibilidade e variedade de produtos, bens e serviços para os	140	Peso
180	Cria a disponibilidade e variedade de novos produtos, bens e serviços para os cidadãos.	<input checked="" type="checkbox"/>	
100	Aumenta a disponibilidade e variedade de produtos, bens e serviços já disponíveis para os cidadãos.	<input checked="" type="checkbox"/>	
60	Não altera a disponibilidade e variedade de produtos, bens e serviços para os cidadãos.	<input type="checkbox"/>	
0	Reduz a disponibilidade e variedade de produtos, bens e serviços para os cidadãos.	<input type="checkbox"/>	
-200	Elimina a disponibilidade e variedade de produtos, bens e serviços para os cidadãos.	<input type="checkbox"/>	
Escala	2. Indicador de informação: Impactos sobre o nível de informação disponível ao cidadão	266	Peso
266	Aumenta o nível de informação qualificada* sobre os bens e serviços para o cidadão	<input checked="" type="checkbox"/>	
100	Aumenta o nível de informação sobre os bens e serviços para o cidadão	<input type="checkbox"/>	
0	Não altera o nível de informação para os bens e serviços disponíveis para o cidadão	<input type="checkbox"/>	
-166	Reduz o nível de informação sobre os bens e serviços para o cidadão	<input type="checkbox"/>	
Escala	3. Indicador de Impacto na Rotina: Rotina dos cidadãos para ter acesso a bens e serviços.	-125	Peso
100	Atera rotina, diminuindo exigências para ter acesso a bens e serviços.	<input type="checkbox"/>	
0	Não altera a rotina.	<input type="checkbox"/>	
-125	Atera rotina, aumentando exigências para ter acesso a bens e serviços.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Escala	4. Indicador de Preços: preços de bens e serviços para os cidadãos.	100	Peso
100	Tem potencial para reduzir os preços de bens e serviços para os cidadãos.	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Não altera os preços de bens e serviços para os cidadãos.	<input type="checkbox"/>	
-200	Tem potencial para aumentar os preços de bens e serviços para os cidadãos.	<input type="checkbox"/>	
Grupo Risco			
Escala	5. Indicador de Risco Sanitário: Risco sanitário envolvido no acesso a produtos, bens e serviços.	25	Peso
100	Diminui/Elimina a exposição da população ao consumo de produtos, bens e serviços que possam gerar evento danoso catastrófico	<input type="checkbox"/>	
25	Diminui/Elimina a exposição da população ao consumo de produtos, bens e serviços que possam gerar evento danoso não catastrófico	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Não altera o risco sanitário relacionado ao consumo de produtos, bens e serviços.	<input type="checkbox"/>	
-38	Aumentaria a exposição da população ao consumo de produtos, bens e serviços que possam gerar evento danoso não catastrófico	<input type="checkbox"/>	
-188	Aumentaria a exposição da população ao consumo de produtos, bens e serviços que possam gerar evento danoso catastrófico	<input type="checkbox"/>	
<p>Avalie se haverá impactos sobre os grupos abaixo, e descreva seus efeitos positivos e negativos</p> <p>Micro e pequenas empresas?</p> <p>Sistema Único de Saúde?</p> <p>Populações vulneráveis?</p> <p>Outros órgãos da administração pública?</p> <p>Políticas públicas?</p> <p>Comércio Exterior?</p>			

Meio ambiente?

Plano de implantação da proposta

A proposta regulatória prevê prazo de adaptação para o seu cumprimento?

Qual o prazo previsto (em meses) para a adaptação:

Justifique o prazo proposto. :

Monitoramento e avaliação

Há a previsão de indicadores para o monitoramento do desempenho e de adesão à proposta?

Justifique a impossibilidade ou inviabilidade da construção de indicadores para esta proposta:

Fonte: próprio autor baseado em Anvisa

ANEXOS

ANEXO A - Conteúdo do resumo dos resultados dos ensaios clínicos (EU)

O resumo dos resultados do ensaio clínico deve conter informações sobre os seguintes elementos:

A. INFORMAÇÕES SOBRE O ENSAIO CLÍNICO:

Identificação do ensaio clínico (designadamente o título do ensaio e o número de protocolo);

1. Identificadores (designadamente o número UE do ensaio, outros identificadores);
2. Dados do promotor (designadamente os pontos de contato públicos e científicos);
3. Dados regulamentares pediátricos (designadamente informações sobre se o ensaio clínico faz parte de um plano de investigação pediátrica);
4. Fase de análise dos resultados (incluindo informações sobre a data de análise dos dados intermédios, a fase de análise intercalar ou final, a data da conclusão global do ensaio clínico). Em caso dos ensaios que reproduzem estudos sobre medicamentos experimentais já autorizados e utilizados de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado, o resumo dos resultados deve também indicar as dúvidas identificadas nos resultados globais do ensaio clínico relativamente a aspetos relevantes da eficácia do medicamento relacionado;
5. Informações gerais sobre o ensaio clínico (incluindo informações sobre os objetivos principais do ensaio, a conceção do ensaio, os antecedentes científicos e a explicação dos fundamentos do ensaio; a data de início do ensaio, as medidas tomadas em matéria de proteção dos sujeitos, a terapêutica de base; e os métodos estatísticos usados).
6. A população dos sujeitos do ensaio (incluindo informações contendo o número real de sujeitos incluídos no ensaio clínico no Estado-Membro em causa, na União e nos países terceiros; a repartição por grupo etário, a repartição por gênero).

B. DISPOSIÇÃO DOS SUJEITOS:

Recrutamento (incluindo informações sobre o número de sujeitos rastreados, recrutados e retirados; os critérios de inclusão e de exclusão; os pormenores sobre a aleatorização e a ocultação; os medicamentos experimentais usados);

1. Período pré-inclusão;
2. Período pós-inclusão.

C. CARACTERÍSTICAS DE REFERÊNCIA:

1. Características de referência (obrigatórias) — idade;
2. Características de referência (obrigatórias) — gênero;
3. Características de referência (opcionais) — características específicas do estudo.

D. PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO FINAL (END POINTS):

1. Definições de parâmetros de avaliação final (*)
2. Parâmetro de avaliação final 1 - Análises estatísticas
3. Parâmetro de avaliação final 2 - Análises estatísticas

E. ACONTECIMENTOS ADVERSOS:

1. Informações sobre os acontecimentos adversos;
2. Grupo inquirido sobre acontecimentos adversos;
3. Acontecimento adverso grave;
4. Acontecimentos adversos sem gravidade.

F. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES:

1. Alterações substanciais globais;
2. Interrupções e reinícios a nível global;
3. Limitações, abordagem de potenciais fontes de distorção, imprecisões e advertências;
4. Declaração da parte comunicante quanto à exatidão da informação apresentada.

(*) Devem ser fornecidas informações para o mesmo número de parâmetros de avaliação final que o definido no protocolo.

ANEXO B – Comparação de modelos de avaliação Risco/Benefício

Frameworks reviewed	Core elements							
	Framing the decision	Identifying benefits and risks		Assessing benefits and risks		Interpretation and outcome		
US FDA	Analysis of conditions and unmet medical needs	Clinical benefits, risks		Evidence and uncertainties				Conclusions and reasons, risk management plans
EMA PROACT-URL	Nature and framing of the problem	Objectives, favorable and unfavorable effects		Alternatives regarding options to be evaluated and the consequences	Trade-offs and benefit-risk balance	Evaluating uncertainty	Effects table and risk tolerance	Consistency of decisions (linked decisions)
BRAT framework	Define decision context	Identify outcomes, extract source data: build value tree	Customize framework: refine value tree	Assess relative importance of different outcomes: weighting or ranking, other stakeholders		Evaluating uncertainty	Display and interpret key benefit-risk metrics and validate results	Decision and communication of benefit-risk assessment
Novo Nordisk BRAIN	Decision context	Disease profile	Weighting	Scoring	Evidence evaluation	Weighted scores	Presentation	Overall conclusion
CIRS seven-step framework	Decision context	Building the value tree for all benefits and risks	Rationale for which benefits and risks to be included for benefit-risk assessment	Weighting of benefits and risks	Valuing or scoring of options		Visualization	Expert judgment and risk management
Universal benefit-risk framework	Step 1 Decision context	Step 2 Building the value tree	Step 3 Customizing the value tree	Step 4 Weighting of benefits and risks	Step 5 Scoring the options	Step 6 Evaluating uncertainties	Step 7 Concise presentation of results (visualization)	Step 8 Expert judgment

ANEXO C - Conteúdo do resumo dos resultados dos ensaios clínicos para leigos (EU)

O resumo dos resultados dos ensaios clínicos para leigos deve incluir informações sobre os seguintes elementos:

Identificação do ensaio clínico (incluindo o título do ensaio, o número de protocolo, o número UE do ensaio e outros identificadores);

O nome e os dados de contato do promotor;

Informações gerais sobre o ensaio clínico (incluindo onde e quando foi o ensaio clínico conduzido, os principais objetivos do ensaio e a explicação das razões para a realização do ensaio);

A população dos sujeitos do ensaio (incluindo informações sobre o número de sujeitos incluídos no ensaio no Estado-Membro em causa, na União e nos países terceiros; a repartição por grupo etário e a repartição por gênero; os critérios de inclusão e de exclusão);

Medicamentos experimentais utilizados;

Descrição das reações adversas e respetiva frequência;

Resultados globais do ensaio clínico;

Observações sobre o resultado do ensaio clínico;

Indicação sobre se estão previstos ensaios clínicos de seguimento;

Informação sobre onde encontrar informações adicionais.

ANEXO D – Conteúdo dos Pareceres Públicos de Análise da EMA (EPAR) e TGA (AusPAR)

Content of assessment reports^a	
Part	Components
1. Background information	a. basic information about the product, extracted from the submission
2. Scientific discussion	a. introduction i. problem statement about the product and its development in relation to the disease for which an indication is claimed b. quality aspects i. active substance ii. finished medicinal product iii. summary of the chemical, pharmaceutical, and biological aspects c. nonclinical aspects i. pharmacology ii. pharmacokinetics iii. toxicology iv. ecotoxicity/environmental risk assessment v. summary of the nonclinical aspects d. clinical aspects i. pharmacokinetics ii. pharmacodynamics iii. summary of clinical pharmacology e. clinical efficacy i. dose response studies ii. main studies (phase iii; therapeutic confirmatory trials) iii. summary of clinical efficacy f. clinical safety i. patient exposure, adverse events (aes), serious adverse events (saes), laboratory findings ii. safety in special populations iii. summary of clinical safety g. pharmacovigilance system h. risk management plan (rmp)
3. Benefit-risk balance	a. assessment of benefits b. assessment of risks c. assessment of benefit–risk balance
4. Recommendations and conclusion	a. overview of the salient issues identified during the evaluation b. decision, including rationale
a = AusPARs also include the sponsor's response to the salient issues included in the overview section (4a). Similarly, the applicant's response to CHMP questions are also included in the assessment report for an EPAR, and are integrated in the most relevant part described above.	

ANEXO E – Classificação de informações comercialmente confidenciais de IFAS na TGA

Commercial in Confidence	Not Commercial in Confidence
<p>Qualitative and quantitative information relating to degradation products is regarded as confidential unless disclosure is necessary for public health reasons</p>	<p>Degradation products</p>
<p>Detailed information on the test methods included in the specification of the finished product and the quantitative acceptance criteria is commercially confidential, unless the tests are of Pharmacopoeial standard</p>	<p>Test methods, specifications, acceptance criteria</p> <p>General statements that the types of methods and specification used were appropriate</p>
<p>Details on the validation of the manufacturing process</p>	<p>Manufacturing</p>
<p>Detailed descriptions of the manufacturing and control processes for the product</p>	<p>Stability studies</p> <p>Information on the outcome of stability studies (e.g. carried out in real time conditions or accelerated conditions)</p>

ANEXO F – Classificação de informações comercialmente confidenciais de Medicamentos na TGA

Commercial in Confidence	Not Commercial in Confidence
	Information on the structure of the active substance
Detailed description of the synthetic process	
Naming specific impurities	
Detailed information concerning the particulars of studies	A general statement on the results of studies regarding polymorphism and particle size
Qualitative and quantitative information – unless disclosure is necessary for public health reasons	
Detailed information on the test methods used and the specification and quantitative acceptance criteria established for the active substance - unless the tests meet specific monographs in the European Pharmacopoeia	A general description of the types of test method used and the appropriateness of the specifications
Operating parameters and specific material requirements	General information
Details on the validation of the active substance manufacturing process	Statements confirming that the manufacturing and control processes have been validated
Details of characterisation methods	General information on the characterisation of the active substance and statements confirming that the molecule is appropriately characterised
	A general description of the active ingredient for biotechnology products, including the type of molecule and its general structural features (e.g. number of amino acids, general glycosylation details) or of the type of producer cell (e.g. <i>E. coli</i> , <i>S. cerevisiae</i> , Chinese Hamster Ovary cells, Madin-Darby Kidney cells)
	A general statement on the establishment of the Master Cell Bank (MCB) or Working Cell Bank (WCB) and on the stability of the cell banks

ANEXO G – Estruturação do SBD (fase II)

Title

Introduction

Q1. What was approved?

Q2. Why was <Brand Name> approved?

Q3. What steps led to the approval of <Brand Name>?

Q4. What follow-up measures will the company take?

Q5. What post-authorization activity has taken place for <Brand Name>?

Q6. What other information is available about <Brand Name>?

Q7. What was the scientific rationale for Health Canada's decision?

Clinical Basis for Decision

Clinical Pharmacology

Clinical Efficacy

Clinical Safety

Non-Clinical Basis for Decision

Quality Basis for Decision

ANEXO H – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Médica do FDA (Medical Review)

- 1 Recommendations/risk-benefit analysis
 - 1.1 Recommendation on regulatory action
 - 1.2 Risk-benefit assessment
 - 1.3 Recommendations for postmarketing risk evaluation and mitigation strategies
 - 1.4 Recommendations for postmarketing requirements and commitments
- 2 Introduction and regulatory background
 - 2.1 Product information
 - 2.2 Tables of currently available treatments for proposed indications
 - 2.3 Availability of proposed active ingredient in the united states
 - 2.4 Important issues with consideration to related drugs
 - 2.5 Summary of presubmission regulatory activity related to submission
 - 2.6 Other relevant background information
- 3 Ethics and good clinical practices
 - 3.1 Submission quality and integrity
 - 3.2 Compliance with good clinical practices
 - 3.3 Financial disclosures
- 4 Significant efficacy/safety issues related to other review disciplines
 - 4.1 Chemistry, manufacturing, and controls
 - 4.2 Clinical microbiology
 - 4.3 Nonclinical pharmacology/toxicology
 - 4.4 Clinical pharmacology
 - 4.4.1 Mechanism of action
 - 4.4.2 Pharmacodynamics
 - 4.4.3 Pharmacokinetics
- 5 Sources of clinical data
 - 5.1 Tables of studies/clinical trials
 - 5.2 Review strategy
 - 5.3 Discussion of individual studies/clinical trials
- 6 Review of efficacy
 - Efficacy summary
 - 6.1 Indication
 - 6.1.1 Methods
 - 6.1.2 Demographics
 - 6.1.3 Subject disposition
 - 6.1.4 Analysis of primary endpoint(s)
 - 6.1.5 Analysis of secondary endpoint(s)
 - 6.1.6 Other endpoints
 - 6.1.7 Subpopulations
 - 6.1.8 Analysis of clinical information relevant to dosing recommendations
 - 6.1.9 Discussion of persistence of efficacy and/or tolerance effects
 - 6.1.10 Additional efficacy issues/analyses
- 7 Review of safety
 - Safety summary
 - 7.1 Methods
 - 7.1.1 Studies/clinical trials used to evaluate safety
 - 7.1.2 Categorization of adverse events
 - 7.1.3 Pooling of data across studies/clinical trials to estimate and compare incidence
 - 7.2 Adequacy of safety assessments
 - 7.2.1 Overall exposure at appropriate doses/durations and demographics of target populations
 - 7.2.2 Explorations for dose response
 - 7.2.3 Special animal and/or in vitro testing
 - 7.2.4 Routine clinical testing
 - 7.2.5 Metabolic, clearance, and interaction workup
 - 7.2.6 Evaluation for potential adverse events for similar drugs in drug class

- 7.3 Major safety results
 - 7.3.1 Deaths
 - 7.3.2 Nonfatal serious adverse events
 - 7.3.3 dropouts and/or discontinuations
 - 7.3.4 Significant adverse events
 - 7.3.5 Submission-specific primary safety concerns
- 7.4 Supportive safety results
 - 7.4.1 Common adverse events
 - 7.4.2 Laboratory findings
 - 7.4.3 Vital signs
 - 7.4.4 Electrocardiograms (ecgs)
 - 7.4.5 Especial safety studies/clinical trials
 - 7.4.6 Immunogenicity
- 7.5 Other safety explorations
 - 7.5.1 Dose dependency for adverse events
 - 7.5.2 Time dependency for adverse events
 - 7.5.3 Drug-demographic interactions
 - 7.5.4 Drug-disease interactions
 - 7.5.5 Drug-drug interactions
- 7.6 Additional safety explorations
 - 7.6.1 Human carcinogenicity
 - 7.6.2 Human reproduction and pregnancy data
 - 7.6.3 Pediatrics and assessment of effects on growth
 - 7.6.4 Overdose, drug abuse potential, withdrawal, and rebound
- 7.7 Additional submissions/safety issues
- 8 Postmarketing experience
- 9 Appendices
 - 9.1 Literature review/references
 - 9.2 Labeling recommendations
 - 9.3 Advisory committee meeting

ANEXO I – Estruturação do Parecer de Análise Técnica química do FDA (Chemical Review)

GENERAL INFORMATION	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subject of the DMF is a single API produced by one manufacturing process. 2. For previously submitted DMFs, the DMF holder has submitted a complete update. 3. Provides current Good Manufacturing Practice (cGMP) Statement of Commitment. 4. Provides complete name, address, and contact information for holder. 5. Designates U.S. Agent for non-U.S. DMF holders, with appropriate designation letter. 6. Contains Letters of Authorization for any DMFs referenced to support this DMF. 7. All DMFs referenced in this DMF have been filed with the Agency and are active. 8. Contains label with storage conditions and expiry/retest date. 9. Contains bovine spongiform encephalopathy (BSE)/ transmissible spongiform encephalopathy (TSE) certification, if animal-sourced. 10. Contains information on adventitious agents, if animal- sourced. 11. Contains information on presence of pesticides, if plant- sourced.
MODULE 2: SUMMARIES	
2.3	12. Contains a Quality Overall Summary (QoS).
MODULE 3: QUALITY	
3.2 Body of Data	
3.2.S API [name, manufacturer]	
3.2.S.1	<p>General Information Contains complete General Information on the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 13. Nomenclature. 14. Structure. 15. General Properties: basic information regarding the general properties of the API.
3.2.S.2	<p>Manufacture</p> <p>3.2.S.2.1 Contains complete Manufacturer Information on the following for each site:</p> <ol style="list-style-type: none"> 16. Name and full address(es) of the manufacturing facility(ies), contact name of on-site individual, phone and fax numbers, and e-mail address. <p>3.2.S.2.2 Contains Description of Manufacturing Process and Process Controls addressing the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. If the API is synthetic/semi- synthetic, provides complete synthetic scheme from appropriately supported starting materials. Scheme includes structural representation with reagents, reaction conditions, molar ratio, etc. 18. Flow chart for every stage. 19. Description of the manufacturing process. <p>3.2.S.2.3 Contains information on the Control of Materials, as follows: Starting Material:</p> <ol style="list-style-type: none"> 20. Starting material, clearly designated, with appropriate justification. 21. Name of each manufacturer. 22. Specification. 23. Analytical method. 24. Certificate of Analysis (CoA) from manufacturer. 25. CoAs from the DMF holder. <p>Reagents/Solvents:</p> <ol style="list-style-type: none"> 26. Specifications. 27. Representative CoAs. <p>3.2.S.2.4 Contains information for Controls of Critical Steps and Intermediates, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 28. In-process controls and tests, described for each critical step. <p>Intermediates:</p>

	<p>29. Specifications for each identified intermediate. 30. Analytical methods for each intermediate.</p> <p>3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation 31. Contains a summary of Process Validation and/or Evaluation information. 32. Provides sterility assurance data for sterile API.</p> <p>3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development 33. Contains a summary of Manufacturing Process Development.</p>
3.2.S.3	<p>Characterization</p> <p>3.2.S.3.1 Provides information to support the Elucidation of Structure and other Characteristics of the API as follows: 34. Characterization information appropriate for the material (e.g., nuclear magnetic resonance (NMR), infrared (IR), ultraviolet (UV), mass spectrometry (MS), elemental analysis, etc.).</p> <p>3.2.S.3.2 Provides information on Impurities, as follows: 35. A table including the name(s), structure(s), origin (degradant, process impurity) of observed/potential organic impurities. 36. Information on potential inorganic impurities (inorganic) (e.g., metal catalysts, reagents). 37. Potential residual solvents.</p>
3.2.S.4	<p>Provides information to support the Control of the API, as follows:</p> <p>38. Full test specification. 39. Description of the analytical methods. 40. Method validation and/or method verification reports. 41. CoAs for representative batches (batch analysis). 42. Justification for each specification.</p>
3.2.S.5	<p>Provides information to support the Reference Standards or Materials, as follows: API:</p> <p>43. The source, lot #, CoA (for primary reference standard (RS) and working standard (WS)). 44. Qualification data on the drug substance (DS) RS.</p> <p>Impurities: 45. The source, lot #, and CoA for RS and WS for each identified impurity. 46. Qualification data on the impurity RS.</p>
3.2.S.6	<p>Provides information to support the Container/Closure System, as follows:</p> <p>47. Description of container/ closure system (including contact material and secondary material). 48. Certification statements for contact materials for use in food and drugs. 49. Manufacturer, specifications, and representative CoA for primary contact material and functional secondary packaging component.</p>
3.2.S.7	<p>Provides information to support the Stability of the API, as follows:</p> <p>3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions 50. Indicates clearly the retest date or expiration date of API.</p> <p>3.2.S.7.2 Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment 51. Provides stability protocol. 52. Provides stability commitment.</p> <p>3.2.S.7.3 Stability Data 53. Provides Stability Data.</p>
MODULE 3: 3.2.R REGIONAL INFORMATION (API)	
3.2.R	<p>Provides regional information, as follows:</p> <p>3.2.R.1.S Executed Batch Records for API 54. Provides representative executed batch records, with translation, where appropriate.</p>

ANEXO J – Estruturação do Parecer de Análise Técnica ambiental do FDA
(Environmental Review)

- 1 Data de submissão
- 2 Nome do detentor
- 3 Endereço
- 4 Descrição das ações propostas
 - a Solicitação de aprovação
 - b Necessidade da ação
 - c Locais de produção
 - i Proprietário dos Intermediários
 - ii Insumo Ativo
 - iii Produto acabado
 - d Locais esperados de uso
 - e Locais de descarte
- 5 Identificação das substancias químicas objeto do pedido
- 6 Introdução das substancia no ambiente pelos produtores
 - a emissões potenciais de substancias químicas
 - b Controles (Ar, efluentes líquidos e sólidos)
 - c Cumprimento dos regulamentos Federais, Estaduais e Locais referentes a emissões.
 - d Efeito da aprovação no cumprimento dos requerimentos vigentes
 - e Volume máximo esperado de comercio dos produtos anualmente
- 7 Destino das substancias emitidas no ambiente
- 8 Efeito ambiental das substancias liberadas
- 9 Uso de recursos e energia
 - a Produção
 - b Efeito sobre espécies ameaçadas
 - c Efeito sobre propriedades tombadas
- 10 Medidas de mitigação
- 11 Ações alternativas
- 12 Lista dos especialistas envolvidos no desenvolvimento do produto
- 13 Certificação
14. Referencias
- 15 Apêndices

ANEXO K – Estruturação do Parecer de Análise Técnica farmacológica do FDA
(Pharmacological Review)

Submissão
Detentor
Nome do produto
Estrutura
Categoria
Produtos relacionados
Rota de administração
Indicação clínica
Dose
Produto acabado
Composição
Estudos Pré clínicos submetidos
A – Estudos farmacológicos
Efeitos relacionados com as indicações terapêuticas propostas
Efeitos relacionados com possíveis efeitos adversos
Outros efeitos em animais adultos
B – Estudos farmacocinéticos
C - Estudos toxicológicos
Resumo e avaliação
Recomendação

ANEXO L – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Estatística do FDA (Statistical Review)

- 1 Executive Summary
 - 1.1 Recommendations
 - 1.2 Post-Marketing Requirements and Commitments
- 2 Summary of Clinical Pharmacology Assessment
 - 2.1 Pharmacology and Clinical Pharmacokinetics
 - 2.2 Dosing and Therapeutic Individualization
 - 2.2.1 General Dosing
 - 2.2.2 Therapeutic Individualization
 - 2.3 Outstanding Issues
 - 2.4 Summary of Labeling Recommendations
- 3 Comprehensive Clinical Pharmacology Review
 - 3.1 Overview of the Product and Regulatory Background
 - 3.2 General Pharmacological and Pharmacokinetic Characteristics
 - 3.3 Clinical Pharmacology Review Questions
 - 3.3.1. To what extent does the available clinical pharmacology information provide pivotal or supportive evidence of effectiveness?
 - 3.3.2. Is the proposed dosing regimen appropriate for the general patient population for which the indication is being sought?
 - 3.3.3. Is an alternative dosing regimen and/or management strategy required for subpopulations based on intrinsic factors?
 - 3.3.4. Are there clinically relevant food-drug or drug-drug interactions, and what is the appropriate management strategy?
- 4 Appendices

ANEXO M – Estruturação do Parecer de Análise Técnica Microbiológica da FDA

1. A description of the biochemical basis of the drug's action on microbial physiology.
2. A description of the antimicrobial spectra of the drug, including results of in vitro preclinical studies to demonstrate concentrations of the drug required for effective use.
3. A description of any known mechanisms of resistance to the drug, including results of any known epidemiologic studies to demonstrate prevalence of resistance factors.
4. A description of clinical microbiology laboratory procedures (for example, in vitro sensitivity discs) needed for effective use of the drug.

ANEXO N – Estruturação do Parecer de Análise Técnica da Farmacologia Clínica da FDA (Clinical Pharmacology Review)

1. Executive Summary
 - 1.2 Recommendations
2. Table of Contents
3. Summary of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Findings
4. Question Based Review
 - 4.2 Background
 - 4.3 General Clinical Pharmacology
 - 4.4 Bioanalytical
 - 4.5 Biopharmaceutics
5. Labeling Comments

ANEXO O – Estruturação do Parecer de Análise Técnica sobre nomenclatura da FDA

EXECUTIVE SUMMARY

1 BACKGROUND

1.1 Product Information

2 METHODS AND MATERIALS

2.1 Search Criteria

3 RESULTS

3.1 Database and Information Sources

3.2 Expert Panel Discussion

3.3 Safety Evaluator Risk Assessment

4 CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

4.1 Comments to the Division

5 REFERENCES

6 APPENDICES

ANEXO P – Estruturação do Parecer de Análise Técnica sobre avaliação e estratégias de mitigação de risco da FDA

- (A) The estimated size of the population likely to use the drug involved;
- (B) The seriousness of the disease or condition that is to be treated with the drug;
- (C) The expected benefit of the drug with respect to such disease or condition;
- (D) The expected or actual duration of treatment with the drug;
- (E) The seriousness of any known or potential adverse events that may be related to the drug and the background incidence of such events in the population likely to use the drug
- (F) Whether the drug is a new molecular entity.

ANEXO Q – Estruturação do Parecer de Análise Técnica resumido da FDA

- 1 Introdução
2. Background
3. CMC
4. Nonclinical Pharmacology/Toxicology
5. Clinical Pharmacology/Biopharmaceutics
- 6 Microbiologia clínica
- 7 Eficácia clínica e estatística
- 8 Segurança
9. Advisory Committee Meeting
10. Pediatrics
11. Other Relevant Regulatory Issues
 - A. Financial Disclosures
 - B. DSI audits
12. Labeling
13. Decision/Action/Risk Benefit Assessment
 - 13.1 Regulatory Action:
 - 13.2 Risk Benefit Assessment:
- Recommendation for other Postmarketing Requirements and Commitments
- Recommendation for Postmarketing Risk Evaluation and Mitigation Strategies:

ANEXO R - Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento (aprovação)

1. Sumário das características do medicamento
 - 1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais registradas
 - 1.2. Informações gerais do medicamento
 - 1.3. Indicações terapêuticas
 - 1.4. Modo de administração
 - 1.5. Mecanismo de ação
2. Dados de produção e controle de qualidade
 - 1.1. Caracterização do princípio ativo
 - 1.2. Processo de fabricação e controles em processo
 - 1.3. Controle de qualidade do princípio ativo e do produto acabado
 - 1.4. Estabilidade
 - 1.5. Locais de fabricação
3. Relatório de experimentação terapêutica
4. Eficácia
5. Segurança
6. Considerações finais
7. Registro Sanitário

ANEXO S - Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento (reprovação)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Sumário das características do medicamento<ol style="list-style-type: none">1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais registradas1.2. Informações gerais do medicamento1.3. Indicações terapêuticas2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento. |
|--|

ANEXO T – Exemplo de Relatório Público de Inspeção em BPF em indústria de API
(reprovação)

<p>French National Agency for Medicines and Health Products Safety</p> <p>Report No: 16MPP053NCR</p> <p>STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP</p> <p>Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer⁸⁵</p>
<p>Part 1</p> <p>Issued following an inspection in accordance with Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p>The competent authority of France confirms the following:</p> <p>The manufacturer: Nandu Chemicals Industries</p> <p>Site address: Industrial estate N-12, Hubli, 580030, India</p> <p>From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 2016-08-20 it is considered that <u>it does not comply with the Good Manufacturing Practice</u> requirements referred to in the principles of GMP for active substances referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC</p>
<p>Part 2</p> <p>1 NON-COMPLIANT MANUFACTURING OPERATIONS</p> <p>1.2 Non-sterile products</p> <p>1.2.1 Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)</p> <p>1.2.1.17 Other: active substances(en)</p> <p>Manufacture of active substance. Names of substances subject to non-compliant ZINC SULPHATE MONOHYDRATE (en)</p>

⁸⁵ The statement of non-compliance referred to in paragraph 111(7) of Directive 2001/83/EC and 80(7) of Directive 2001/82/EC, as amended, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

3. NON-COMPLIANT MANUFACTURING OPERATIONS - ACTIVE SUBSTANCES

Active Substance: ZINC SULPHATE MONOHYDRATE

3.1 Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis

3.1.3 Salt formation / Purification steps:

3.5 General Finishing Steps

3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)

3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)

3.6 Quality Control Testing

3.6.1 Physical / Chemical testing

4. Non-Compliant Other Activities - Active Substances:

Other active substances routinely manufactured on the site, (as communicated by the company): Calcium chloride dehydrate, potassium chloride, sodium benzoate, sodium gluconate, magnesium sulphate heptahydrate and manganese sulphate monohydrate. The site declared a manufacturing catalogue in excess of 100 active substances.

Part 3

Nature of non-compliance: Significant deficiencies were observed in the vast majority of inspected areas. In particular falsification practices (critical deficiency number 1.1) and inadequate control systems (critical deficiency number 1.2) were recorded across the site. Major deficiencies were also observed: Risks of contamination. Lacking basic hygiene practices for the packing area / Poor standards for the management of retention samples and stability studies / Failing validation practices, in particular regarding analytical and cleaning validations / Lacking cleaning methods / Poor training practices / Deficient monitoring of the quality of the purified water / For documentation, insufficient recording and archiving practices / Deficiencies in product labelling practices.

Action taken/proposed by the NCA:

Recall of batches already released

A recall of products should be considered using QRM principles.

Prohibition of supply

After issuance of the non-compliance report and as long as it remains active, the site should not be named in any new MAs or used in drug compounding activities.

Additional comments: The existence of MAs or MA variations referencing an active substance manufactured by Nandu Hubli has to be verified. Where such a MA exists, the removal of the site from the MA should be considered using QRM principles.

Teleconference Date:

Teleconference Time (CET):

Dial in no.:

2016-10-06

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority of France Confidential

French National Agency for Medicines and Health Products Safety

Tel: Confidential

Fax: Confidential