

Experiência: Revisão dos Procedimentos de Pós-Registro de Medicamentos

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Unidade Técnica da Anvisa (Untec)

Responsável: Mônica da Luz Carvalho Soares

Equipe: Ariadna Cristina Gomes Barra, Claudiosvam Martins Alves Sousa, Daniela Barros Rocha, Edvaldo Oliveira Neves, Fabiana Rodrigues Gomes, Fernanda Novaes Maia, Juliana Motta de Oliveira, Mônica da Luz Carvalho Soares, Nádia Lima Dias Cabral, Patrícia Fernandes Nantes de Castilho, Ricardo Ferreira Borges, Thais Mesquita do Couto Araujo, Tiago de Oliveira Menezes, Viviane Sayuri Mograo Suzuki

Endereço: SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Brasília – DF CEP: 71205-050

Telefone: (61) 3462 6725

Fax: (61) 3462 6720

monica.soares@anvisa.gov.br

Data de início da implementação da experiência: Novembro de 2006

RESUMO DA EXPERIÊNCIA

O Grupo de Trabalho (GT) de revisão do regulamento técnico para pós-registro de - medicamentos da Anvisa vem trabalhando na desburocratização e celeridade dos procedimentos regulatórios referentes à atualização de dados do medicamento após a obtenção de seu registro. Esses são itens de fundamental importância para o estímulo da produção e da qualidade dos medicamentos comercializados no país. Foi feita uma classificação das modificações pós-registro de medicamentos conforme o risco sanitário, a complexidade de análise e testes farmacotécnicos. A abordagem permitiu eficiência da análise técnica e, uma vez que esses procedimentos tornaram-se mais céleres, houve maior previsibilidade nas ações de pós-registro com a adoção dos novos fluxos e prazos de análise.

Caracterização da situação anterior

Desde a fundação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 1999, a área de registro de medicamentos denominada Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) tem a finalidade de garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis para a população.

Para a concessão de registro de um medicamento pela Anvisa, a empresa interessada deve apresentar documentos comprobatórios de segurança e eficácia do produto, além do Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela Anvisa. No entanto, pela própria dinâmica do mercado e/ou razões econômicas ou pelo surgimento de novas informações sobre a segurança e/ou eficácia do medicamento, bem como pelo avanço tecnológico, as empresas solicitam permissão à Anvisa para implementar modificações pós-registro em seus produtos farmacêuticos.

Essas alterações pós-registro incluem, entre outras, alterações ou inclusões de novos locais de fabricação, alterações de excipientes, alterações de embalagem e rotulagem, alterações de texto

de bula, de prazos de validade e de cuidados de conservação de medicamentos já comercializados no mercado brasileiro.

As alterações pós-registro são hoje a maior demanda da GGMed e são regidas por uma Resolução Específica (RE nº 893/2003), cuja revisão foi iniciada em 2006. Essa Resolução estabelecia o cumprimento de alguns requerimentos por parte da indústria farmacêutica que já não atendia à dinâmica atual de produção de medicamentos no Brasil. Apenas para citar um exemplo, um assunto de pós-registro como alterações no prazo de validade de um medicamento podia levar até um ano e meio para ser respondido.

Durante a análise, era necessário que a empresa protocolasse uma extensa lista de documentação, além de ter de aguardar pela análise e publicação por tempo indeterminado. Por ocasião da análise, mesmo em se tratando de um único assunto de pós-registro, o técnico deveria solicitar não apenas a documentação referente ao assunto objeto da análise, mas todo o processo, na maioria das vezes com dezenas de volumes de documentos, arquivado em sede específica da Anvisa.

Com esse tipo de dinâmica, o processo de alterações pós-registro tornou-se cada vez mais moroso e defasado. Portanto, não se tratava apenas de uma revisão comum da norma vigente, era preciso pensar em uma nova abordagem, em novos fluxos e prazos sempre à luz da avaliação dos riscos à saúde da população brasileira.

Descrição da iniciativa

O processo de pós-registro de medicamentos no Brasil seguia um modelo de atuação que apresentava uma dinâmica limitada e, assim, foi introduzida uma nova metodologia segundo a qual as alterações foram distribuídas em três grandes áreas: “risco sanitário”, “complexidade de análise” e “testes farmacológicos”.

Foram estimados prazos e processos efetivos para análise e resposta a essas modificações, o que tornou mais ágeis, por exemplo, as alterações e inclusões de novos parques fabris de medicamentos no Brasil.

Há uma diferenciação do impacto sanitário na produção de um medicamento e os novos procedimentos de pós-registro inovaram em permitir que as alterações de menor impacto sanitário na produção de um medicamento requeiram documentações e testes farmacotécnicos diferenciados das alterações de grande impacto sanitário.

Ainda sobre os riscos sanitários, quando a empresa detectava que o seu produto não atendia ao prazo de validade registrado, a mesma solicitava que a Anvisa autorizasse a redução desse prazo. Antes das Instruções Normativas, tanto a extensão quanto a redução no prazo de validade eram protocoladas no mesmo assunto – Alteração no Prazo de Validade e aguardavam a análise por até um ano e meio. Com a agravante para o caso da necessidade de redução do prazo de validade, tendo em vista que, enquanto não havia a manifestação da Anvisa, os medicamentos continuavam sendo disponibilizados nas farmácias, drogarias e hospitais com um prazo de validade maior do que aquele tecnicamente sustentável, podendo comprometer a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Com a implementação das Instruções Normativas de pós-registro, a redução do prazo de validade passou a ser imediata.

A inovação também se deu para os procedimentos de alterações nos cuidados de conservação de medicamentos, tendo em vista o risco sanitário que as condições inadequadas de armazenamento poderiam oferecer.

Os novos procedimentos de pós-registro dispensaram a obrigatoriedade da apresentação de todo o dossiê de produção do medicamento. Este foi substituído por um novo documento chamado Descrição Comparativa dos Processos Produtivos. Nesse documento a empresa descreve, a partir de um formulário modelo, itens importantes do processo produtivo do medicamento, comparando o processo produtivo anterior e o novo, além de incluir outras informações relevantes.

A empresa também deve assinar uma declaração de responsabilidade da veracidade de todas as informações fornecidas. Esse foi um passo importante na desburocratização e celeridade dos processos de pós-registro, uma vez que isentou o técnico de ter de solicitar o processo arquivado para comparar com o novo processo.

Dentro do panorama regulatório mundial, as ações de otimização dos processos pós-registro na Anvisa coloca o Brasil em um patamar de competitividade, na medida em que avança para a harmonização e aprimoramento das normas regulatórias dentro do contexto internacional de vigilância sanitária.

Objetivos a que se propôs e resultados visados

A revisão da Resolução RE nº 893/2003 tinha como objetivo a implementação de procedimentos inovadores de avaliação do pós-registro de medicamentos visando à desburocratização, celeridade e previsibilidade dos procedimentos regulatórios referentes às modificações pós-registro.

Público-alvo da iniciativa

Novos procedimentos de pós-registro de medicamentos foram criados e indicam uma melhoria do processo de trabalho da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa. A inclusão desses novos procedimentos atingiu positivamente o setor farmacêutico nacional/internacional e consequentemente a população brasileira.

Concepção e trabalho em equipe

Em 2005, a Anvisa incorpora seu primeiro quadro efetivo de servidores especialistas e analistas em Regulação e Vigilância Sanitária. Em paralelo, são consolidadas as iniciativas do governo brasileiro voltadas ao desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde, como o Profarma¹. Esse programa possui como objetivos, entre outros, contribuir para a inserção internacional de empresas nacionais do complexo industrial da saúde e elevar a competitividade destas no cenário mundial.

Intensifica-se a necessidade de expansão das adequações do setor farmacêutico nacional às exigências da Anvisa e de ajuste da Agência a esse novo cenário de desenvolvimento. Os procedimentos burocráticos e onerosos do pós-registro de medicamentos em nada contribuíam para os objetivos do Profarma. Em 13/11/2006, é dado início ao trabalho de Revisão da RE nº 893/2003 em parceria com as associações representantes do setor farmacêutico.

Ações e etapas da implementação

1) Reuniões do Grupo de Trabalho de Revisão da RE nº 893/2003.

O GT foi construído com representantes das áreas de registro de medicamentos novos, genéricos, similares, específicos e representantes da unidade de bioequivalência (estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência são parte do processo de registro de medicamentos, sendo obrigatória sua submissão quando da solicitação de registro para medicamentos genéricos, similares e, em alguns casos, medicamentos novos) e da Gerência de Inspeção. Foi feito o convite aos interlocutores do setor farmacêutico para o desenho de um GT misto, incluindo discussões contínuas com a indústria de medicamentos.

2) Elaboração do plano de trabalho:

1) Fases de iniciação e desenvolvimento

¹ O Profarma – Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde foi criado em maio de 2004 e objetiva financiar, com o apoio do BNDES, os investimentos de empresas sediadas no Brasil e inseridas neste Complexo. A visão associada ao programa é que a política de saúde é a única política social que tem vinculado a esta um segmento industrial muito importante, responsável pela produção de insumos, medicamentos, farmoquímicos, ‘kits’ diagnósticos, vacinas e equipamentos de saúde.

Foi definido que a revisão da norma seria resultante de publicações parciais ao longo do ano de 2007 no formato de Instruções Normativas que abordariam assuntos de pós-registro conforme o risco sanitário, complexidade de análise e testes farmacotécnicos exigidos. A abordagem adotada pelo GT foi desenhar um modelo de pós-registro levando em consideração os procedimentos internacionais sobre o assunto. As agências norte-americana, européia, mexicana, entre outras, seguem procedimentos harmonizados para pedidos de modificação de pós-registro de medicamentos.

Após o estudo dos procedimentos internacionais, foram adotados pela GGMED os seguintes modelos de notificações de pós-registro: Implementação imediata (Notifica e Faz) e Notificações com análise em 45 dias (Notifica e Espera). Essas notificações incluíram assuntos que precisavam de procedimentos simplificados e de fluxos distintos para avaliação e resposta.

As notificações com implementação imediata podem ser efetivadas logo após o protocolo da notificação à Anvisa, sem a necessidade de aguardar a manifestação da Agência. Já no caso das Notificações com prazo de análise, a Anvisa tem 45 dias para analisar e se pronunciar sobre o pleito. Se a Agência não se pronunciar durante os 45 dias, a empresa poderá implementar a alteração, mas ainda ficará sujeita a posterior pronunciamento da Anvisa.

II) Etapas de implementação das Notificações Pós-Registro

1ª Etapa: Publicação no Diário Oficial da União (D.O.U.) da Instrução Normativa nº 01, de 21 de março de 2007, e publicação no site da Anvisa do primeiro Informe Técnico. A primeira etapa abordou assuntos de relevância para a expansão do parque industrial farmacêutico do país. Esses assuntos passaram a ter um novo fluxo, com sua documentação baseada no impacto sanitário e meta de análise e resposta em até 45 dias. Os assuntos são: Alterações/inclusões de local de fabricação de medicamentos e alterações/ inclusões de local de embalagem primária de medicamentos. Alterações/inclusões de local de embalagem secundária de medicamentos também passaram a ter sua documentação baseada no impacto sanitário e implementação imediata.

Esta etapa também incluiu um processo inovador dentro da Gerência Geral de Medicamentos chamado Monitoramento do Impacto da Norma, que visa acompanhar a norma desde o início da sua publicação. O processo inclui um acompanhamento das principais causas de indeferimentos de notificações pós-registro e aplicação de ações esclarecedoras e educativas, voltadas para o setor farmacêutico, chamadas de Informes Técnicos das Instruções Normativas de Pós-registro.

2ª Etapa: Publicação no D.O.U. da Instrução Normativa nº 10, de 21 de agosto de 2007, e publicação no site da Anvisa do segundo Informe Técnico das Instruções Normativas. A segunda etapa abordou assuntos de impacto sanitário diretamente relacionados à população brasileira. São estes:

a) Redução no prazo de validade de medicamentos. Após a IN nº 10/2007 esse assunto passou a ter um novo fluxo, com sua documentação baseada no impacto sanitário e implementação imediata.

b) Alteração nos cuidados de conservação de medicamentos. Com a IN nº 10/2007, esse assunto passou a ter um novo fluxo, com sua documentação baseada no impacto sanitário e meta de análise e resposta em 45 dias.

c) Monitoramento do Impacto da Norma. O trabalho de monitoramento da norma revelou o perfil das principais causas de indeferimento relacionadas à IN nº 01/2007. Todas as dúvidas referentes às Instruções Normativas foram direcionadas para o e-mail da coordenadora do Grupo de Trabalho para consolidação do material e posterior discussão no GT.

d) Publicação do segundo Informe Técnico das Instruções Normativas com esclarecimentos relativos às Instruções normativas nº 01/2007 e nº 10/2007.

3ª Etapa: Publicação no D.O.U da Instrução Normativa nº 03, de 4 de junho de 2008. A terceira etapa teria como foco central o assunto alteração de excipientes. No entanto, com o trabalho de monitoramento do impacto da norma, foram identificados dois outros temas

importantes e que na prática estão muitas vezes relacionados com a questão da transferência de parque fabril. Assim, os temas desta etapa foram:

a) Alteração de excipientes. O surgimento de novos excipientes permite muitas vezes o emprego de técnicas mais adequadas para o aperfeiçoamento da estabilidade física e química do medicamento. As alterações de excipientes foram classificadas em três graus de risco sanitário, sendo que essa Instrução Normativa incluiu apenas as alterações de excipientes do primeiro grau (nível I) com prazo de análise de 45 dias.

b) Alteração na capacidade de equipamentos e alterações no desenho de equipamentos, que passaram a ter um novo fluxo de análise, com suas documentações baseadas no impacto sanitário e meta de análise e resposta em 45 dias.

c) Monitoramento do Impacto da Norma. Os seguintes temas foram monitorados: i) os efeitos promovidos após o segundo Informe Técnico, ii) o perfil do cumprimento das metas de análise, e iii) as principais causas de indeferimento no segundo semestre de 2007.

Recursos utilizados

Descrição dos recursos humanos, financeiros, materiais, tecnológicos etc.

O GT é formado pela coordenadora pertencente à Assessoria Técnica e Parlamentar, representantes da GGMED e da área de inspeção da Anvisa. O GT também contou com a colaboração da Federação das Indústrias Farmacêuticas (Febrapharma) e as entidades que a compõem. Não houve despesa adicional ao Estado durante toda a fase de iniciação, desenvolvimento e monitoramento do projeto. As indústrias farmacêuticas pagaram o próprio custo de deslocamento. Foram utilizados guias internacionais, artigos científicos e o material do Fórum Internacional – CDER *Forum for International Drug Regulation Authorities*, realizado na Agência *Food and Drug Administration* (FDA) em 2008, que discutiu os procedimentos regulatórios adotados nos Estados Unidos.

Por que considera que houve utilização eficiente dos recursos na iniciativa?

A utilização dos recursos foi bem aplicada visto que a eficiência do processo de notificações pós-registro dos medicamentos foi comprovadamente melhorada (ver o item “Resultados quantitativos e qualitativos concretamente mensurados”). Os problemas relacionados às causas de indeferimento das notificações estão sendo corrigidos e os resultados dos monitoramentos mostram redução de indeferimentos. Além disso, as equipes envolvidas trabalharam para atingir as suas metas de análise e foi feita a análise de 100% das notificações recebidas na área de medicamentos novos.

Caracterização da situação atual

Mecanismos ou métodos de monitoramento e avaliação de resultados e indicadores utilizados

Foram utilizados dados do controle interno das áreas de registro das principais causas de indeferimento; Levantamentos das principais dúvidas enviadas para os e-mails corporativos das áreas de registro da GGMED; Relatórios obtidos a partir do sistema de dados de registro da Anvisa – Datavisa; Planilhas de controle de dados das áreas de registro de medicamentos, que contêm data de entrada, data de expediente, data de entrada na área, nome da empresa, nome do produto, número do processo, número de petição, assunto peticionado, data de início da análise, nome do técnico e justificativa para o status e data de término da análise.

Os indicadores utilizados abrangem o número de pedidos e tempo de resposta dos pedidos de alteração, considerando como indicador sanitário a redução do risco de os novos

medicamentos chegarem aos usuários com prazo de validade que comprometa a sua qualidade, segurança e eficácia no último ano.

Resultados quantitativos e qualitativos concretamente mensurados

As principais causas de indeferimentos referentes às notificações de pós-registro foram identificadas por meio do monitoramento contínuo da norma. A eficiência desse processo pode ser demonstrada com o resultado do primeiro monitoramento da Instrução Normativa nº 01/2007, descrito em seguida e realizado nos meses de abril e maio de 2007, nas áreas de medicamentos novos e similares.

Para medicamentos novos, apresentamos, em termos de causas de indeferimento versus número de processos indeferidos, o seguinte perfil: Licença vencida (1); Certificado de Boas Práticas (4); Protocolo e cronograma de estabilidade (10); Lote piloto (2); Alteração na produção (9); Cuidados de conservação (2); Alteração de excipientes (1).

Para medicamentos similares, temos o seguinte perfil: Protocolo e cronograma de estabilidade (15); Alteração na produção (9); Perfil de dissolução (2); Alterações de excipientes (10); Alteração de acondicionamento (1).

Os resultados apontam que, em dois meses de atuação das Instruções Normativas, as principais causas de indeferimento foram: problemas nos dados enviados relacionados aos estudos de estabilidade dos medicamentos e inclusão de outras alterações pós-registro não permitidas na IN nº 01/2007, como alteração de produção e alteração de excipientes.

O resultado do monitoramento das causas de indeferimentos da IN nº 01/2007, realizado no segundo semestre de 2007, revela a eficiência do segundo informe técnico, que detalhou os procedimentos relacionados aos estudos de estabilidade dos medicamentos. As estimativas das razões de indeferimentos antes e depois do segundo informe técnico na área de medicamentos novos apontam que houve uma redução de indeferimentos relacionados aos estudos de estabilidade (antes-42%, depois-15%).

Porém, alterações na produção e outras alterações não permitidas na Instrução Normativa continuaram sendo importantes motivos de indeferimento.

Já é possível perceber o impacto das Instruções Normativas nº 01/2007 e nº 10/2007. De todas as 3.925 petições de pós-registro, protocoladas no período do segundo semestre de 2007, seiscentas e treze (613) foram analisadas por meio das Instruções Normativas de pós-registro.

A eficiência dos novos procedimentos de pós-registro também contou com grande comprometimento do corpo técnico no cumprimento das metas de análise das notificações pós-registro. Isso pode ser demonstrado pelo fato de todas as 101 notificações recebidas na área de medicamentos novos nos meses de maio, junho, agosto de 2007 e janeiro, fevereiro e março de 2008 terem sido analisadas dentro do prazo de 45 dias.

As tabelas a seguir mostram dados mais detalhados das relações entre os números de pedidos das alterações de pós-registro e o tempo de resposta das gerências responsáveis.

Tabela 1: Número de pedidos e tempo de resposta da Gerência de Pesquisas, Ensaios Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos – GPBEN (comparação do ano 2006 com 2007)

Ano 2006		Tempo de resposta	
<i>Assuntos de petição</i>	Nº de pedidos	Média	Mediana
Alteração de local de fabricação	2	698	n.a.
Alteração de prazo de validade	33	354	294
Alteração nos cuidados de conservação	26	310	283
Inclusão de local de fabrico	39	402	435
Ano 2007		Tempo de resposta	
<i>Assuntos de notificação</i>	Nº de pedidos	Média	Mediana
Alteração de local de fabricação	32	24	19
Redução no prazo de validade	52	0	0
Alteração nos cuidados de conservação	41	42	20
Inclusão de local de fabrico	36	20	12

Indicador Sanitário: Redução do risco de 52 medicamentos novos chegarem aos usuários com prazo de validade que comprometam a sua qualidade, segurança e eficácia no último ano.

Tabela 2: Número de pedidos e tempo de resposta da Gerência de Medicamentos Genéricos – GEMEG (comparação do ano 2006 com 2007)

Ano 2006		Tempo de resposta	
<i>Assuntos de petição</i>	Nº de pedidos	Média	Mediana
Alteração de local de fabricação	31	398	474
Inclusão de local de fabricação	n. a.	n. a.	n. a.
Alteração do prazo de validade	15	438	406
Alteração nos cuidados de conservação	15	267	74
Ano 2007		Tempo de resposta	
<i>Assuntos de notificação</i>	Nº de pedidos	Média	Mediana
Alteração de local de fabricação	3	31	n.a.
Inclusão de local de fabricação	101	51	39
Redução do prazo de validade	25	0	0
Alteração nos cuidados de conservação	10	38	42

Indicador Sanitário: Redução do risco de 25 medicamentos genéricos chegarem aos usuários com prazo de validade que comprometam a sua qualidade, segurança e eficácia no último ano.

Lições aprendidas

Soluções adotadas para a superação dos principais obstáculos encontrados

A falta de padronização no entendimento das questões técnicas entre as áreas de registro levou à necessidade de discussões internas para harmonização de procedimentos entre as áreas de registro de medicamentos. Também foi feita a inclusão dos gerentes e coordenadores nas discussões finais de cada etapa para promover maior envolvimento dos gestores.

Foi solicitado que as sugestões trazidas pelas empresas farmacêuticas fossem principalmente baseadas em referências técnico-científicas, pois em muitas discussões faltavam dados que justificassem o ponto de vista desse setor. A carência de práticas de acompanhamento de dados do pós-registro de medicamentos foi superada pela adoção de um processo de monitoramento das Instruções Normativas, que introduziu uma prática de acompanhamento contínuo dos procedimentos normativos pelos técnicos da GGMed.

Fatores críticos de sucesso

- Grande empenho e envolvimento dos técnicos da Gerência Geral de Medicamentos;
- Reconhecimento por parte dos gestores da Anvisa e das associações farmacêuticas da importância do trabalho;
- Monitoramento dos procedimentos técnicos e processuais durante a revisão da Norma de Pós-registro de Medicamentos.

Por que a iniciativa pode ser considerada uma inovação?

O processo de pós-registro de medicamentos no Brasil seguia um modelo engessado de atuação, apresentando morosidade e defasagem em suas ações. A partir do momento em que foram estimados prazos e processos efetivos para análise e resposta a essas solicitações, houve maior eficiência e celeridade, o que facilitou a inserção e modificações de parques fabris de medicamentos no país.

Foi introduzida uma nova filosofia para as modificações pós-registro de medicamentos comercializados no Brasil segundo a qual as alterações foram classificadas sob três eixos: risco sanitário, testes farmacotécnicos e complexidade de análise. Assim, a inovação também se deu para os procedimentos de alterações nos cuidados de conservação de medicamentos, tendo em vista o risco sanitário que as condições inadequadas de armazenamento poderiam oferecer. Ainda sobre esses riscos, houve modificação nos procedimentos de redução dos prazos de validade, destacando que a redução agora é imediata.

Destaca-se, pois, entre as inovações implementadas, o fato de os novos procedimentos permitirem que as alterações pós-registro de menor impacto sanitário na produção de um medicamento solicitem documentações e testes farmacotécnicos diferenciados das alterações de grande impacto sanitário.

Os novos procedimentos dispensaram a apresentação obrigatória do dossiê completo de produção do medicamento, sendo substituído pela Descrição Comparativa dos Processos Produtivos, que descreve os itens relevantes do processo de produção.

Outro aspecto inovador pode ser apontado pela declaração de responsabilidade que a empresa assina garantindo a veracidade de informações, evitando buscas demoradas em processos antigos e recentes.

Portanto, o GT de revisão da RE nº 893/2003 implantou novos fluxos, procedimentos e prazos de análise para a demanda natural da evolução dos medicamentos, que são as alterações pós-registro. Todo o processo está sendo feito de forma gradativa e com monitoramento contínuo. A partir dessa iniciativa, abre-se um novo horizonte voltado para um processo de gestão cada vez mais adequado no âmbito dos procedimentos de pós-registro de medicamentos no Brasil.